

09/64772
PCT/JP99/01798

日本特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

05.04.99

EJW

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1998年 4月 6日

REC'D 31 MAY 1999

出願番号
Application Number:

平成10年特許願第093625号

WIPO PCT

出願人
Applicant(s):

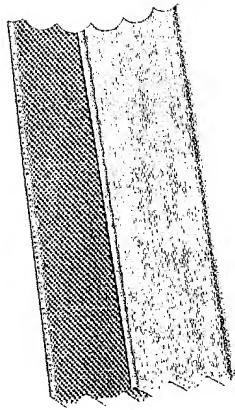
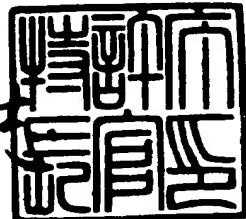
藤沢薬品工業株式会社

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年 5月 14日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

伊佐山 建



出証番号 出証特平11-3028478

【書類名】 特許願

【整理番号】 D1-002

【提出日】 平成10年 4月 6日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D 209/04

【発明の名称】 インドール誘導体

【請求項の数】 4

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県姫路市飾磨区構1049-32

【氏名】 山崎 則次

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市千現1-14-14-204

【氏名】 井本 隆文

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市緑が丘8-2

【氏名】 奥 照夫

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市梅園2-31-15

【氏名】 茅切 浩

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市千現1-14-14-101

【氏名】 尾野村 治

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市千現1-14-14-403

【氏名】 平呂 隆弘

【特許出願人】

【識別番号】 000005245

【氏名又は名称】 藤沢薬品工業株式会社

【代表者】 藤山 朗

【代理人】

【識別番号】 100102978

【弁理士】

【氏名又は名称】 清水 初志

【選任した代理人】

【識別番号】 100108774

【弁理士】

【氏名又は名称】 橋本 一憲

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 041092

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

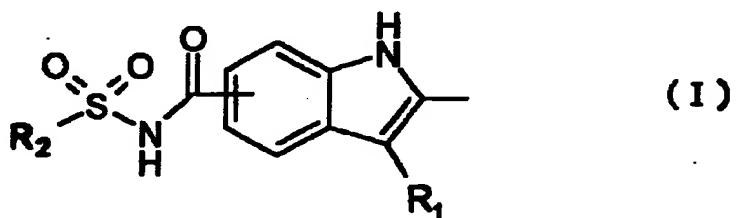
【書類名】 明細書

【発明の名称】 インドール誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I)で表されるインドール誘導体またはその塩

【化1】



(式中、R₁はアリール低級アルキル基であり、該アリール基は少なくとも1種の、ハロゲン原子、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキルオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキニル基、アリールオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルオキシ基、またはアルケニル基、で置換されていてもよく、R₂は、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、またはアリール基で置換されていてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、または複素環基を意味する。)

【請求項2】 R₁がハロアリール低級アルキル基であり、該アリール基が、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキルオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキニル基、アリールオキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルオキシ基、または低級アルケニル基で置換されていてもよい、請求項1記載のインドール誘導体またはその塩

【請求項3】 3-(2-クロロ-4-(t-ブチルチオ)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-4-(t-ブチルチオ)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチル

ベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(ベンジルオキシ)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-(5-クロロ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-2-メチルインドール、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-((5-ブロモ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-2-メチルインドール、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-(4-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-5-((5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール、3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-5-((5-ブロモ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-2-メチルインドール、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) インドール、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル) インドール、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチ

ル-5- ((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)インドール、3
- (4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5- ((1-ペンテン)
スルホニルカルバモイル)インドール、3- (4-ブロモ-2-クロロベンジル
) -5- ((5-ブロモ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-2-メ
チルインドール、3- (4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-
(4-ペンテンスルホニルカルバモイル)インドール、5- ((5-クロロ-2
-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-3- (2, 4-ジクロロベンジル)
-2-メチルインドール、5- ((5-ブロモ-2-チオフェンスルホニル)カ
ルバモイル)-3- (2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、3
- (2-クロロ-4- (トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5- (1-ペ
ンタンスルホニルカルバモイル)インドール、3- (2-クロロ-4- (ト
リフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5- (4-メチルベンゼンスル
ホニルカルバモイル)インドール、3- (2-クロロ-4- (トリフルオロメチ
ル)ベンジル)-2-メチル-5- ((5-クロロチオフェン-2-スルホニル)
カルバモイル)インドール、3- (2-クロロ-4- (トリフルオロメチル)
ベンジル)-2-メチル-5- ((5-ブロモチオフェン-2-スルホニル)カ
ルバモイル)インドール、3- (2-クロロ-4- (トリフルオロメチル)ベン
ジル)-2-メチル-5- ((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)
インドール、3- (2-クロロ-4- (トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メ
チル-5- (β -スチレンスルホニルカルバモイル)インドール、3- (2-
クロロ-4- (トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5- ((4-ペ
ンテン)スルホニルカルバモイル)インドール、3- ((2-クロロ-4- (フ
エノキシメチル)ベンジル)-2-メチル-5- (1-ペンタンスルホニルカル
バモイル)インドール、3- (2-クロロ-4- (フェノキシメチル)ベンジル
) -2-メチル-5- (4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インド
ール、3- (2-クロロ-4- (シクロヘキシルオキシメチル)ベンジル)-2-
メチル-5- (1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール、3- (2-
クロロ-4- (シクロヘキシルオキシメチル)ベンジル)-2-メチル-5- (4-
メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インドール、3- (2-クロロ-

4-エトキシベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-4-(フラン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-4-(フラン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インドール、3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドールまたは3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドールである、請求項1記載のインドール誘導体またはその塩。

【請求項4】 請求項1～3に記載されたインドール誘導体または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、悪液質、肺炎、もしくはPTCA後の再狭窄の予防・治療剤として用いられる医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規なインドール誘導体に関し、さらに詳しくは血糖降下活性またはPDE5阻害作用を有する新規なインドール誘導体または医薬として許容されるその塩に関する。また本発明は上記インドール誘導体または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有する医薬製剤に関する。

【0002】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、新規なインドール誘導体または医薬として許容されるその塩、ならびに上記インドール誘導体または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症等）、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症等）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスボリン等により誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮性動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、縁内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンス等）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壞死、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症等）、腎炎、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患及びエイズ等の慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振等による進行性の体重減少）、脾炎、もしくはPTCA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供することを課題とする。

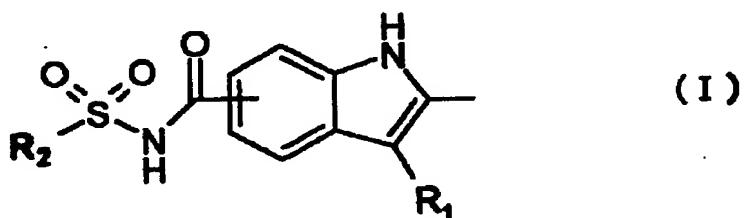
【0003】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、下記一般式(I)で表される新規なインドール誘導体または医薬として許容されるその塩を提供し、さらに、該化合物または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症等）、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症等）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスボリン等により誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮性動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンス等）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壞死、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症等）、腎炎、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患及びエイズ等の慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振等による進行性の体重減少）、肺炎、もしくはPTCA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供した。

【0004】

【化2】



(式中、 R_1 はアリール低級アルキル基であり、該アリール基は少なくとも1種の、ハロゲン原子、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキルオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキニル基、アリールオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルオキシ基、またはアルケニル基、で置換されていてもよく、 R_2 は、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、またはアリール基で置換されていてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、または複素環基を意味する。)

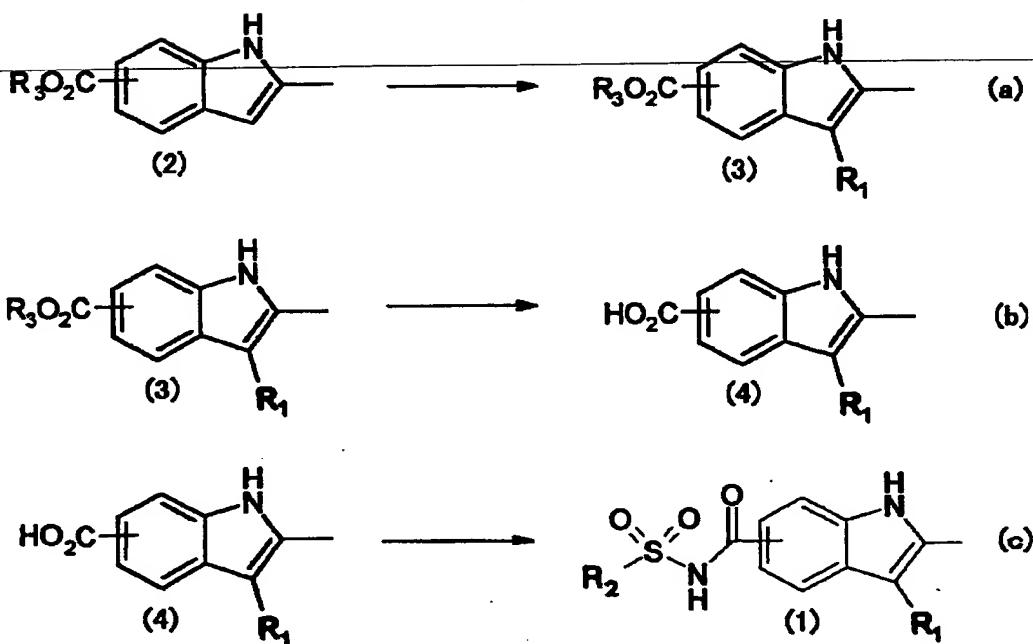
上記一般式(I)において、 R_1 で表されるアリール低級アルキル基は好ましくは、ハロアリール低級アルキル基であり、該アリール基がさらに、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキルオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキニル基、アリールオキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルオキシ基、または低級アルケニル基で置換されていてもよい。

【0005】

本発明によって提供されるインドール誘導体は、以下の反応式(a)～(c)に従って製造することができる。

【0006】

【化3】



(式中、 R_1 及び R_2 はそれぞれ前記と同様の意味を表し、 R_3 は低級アルキル基である。)

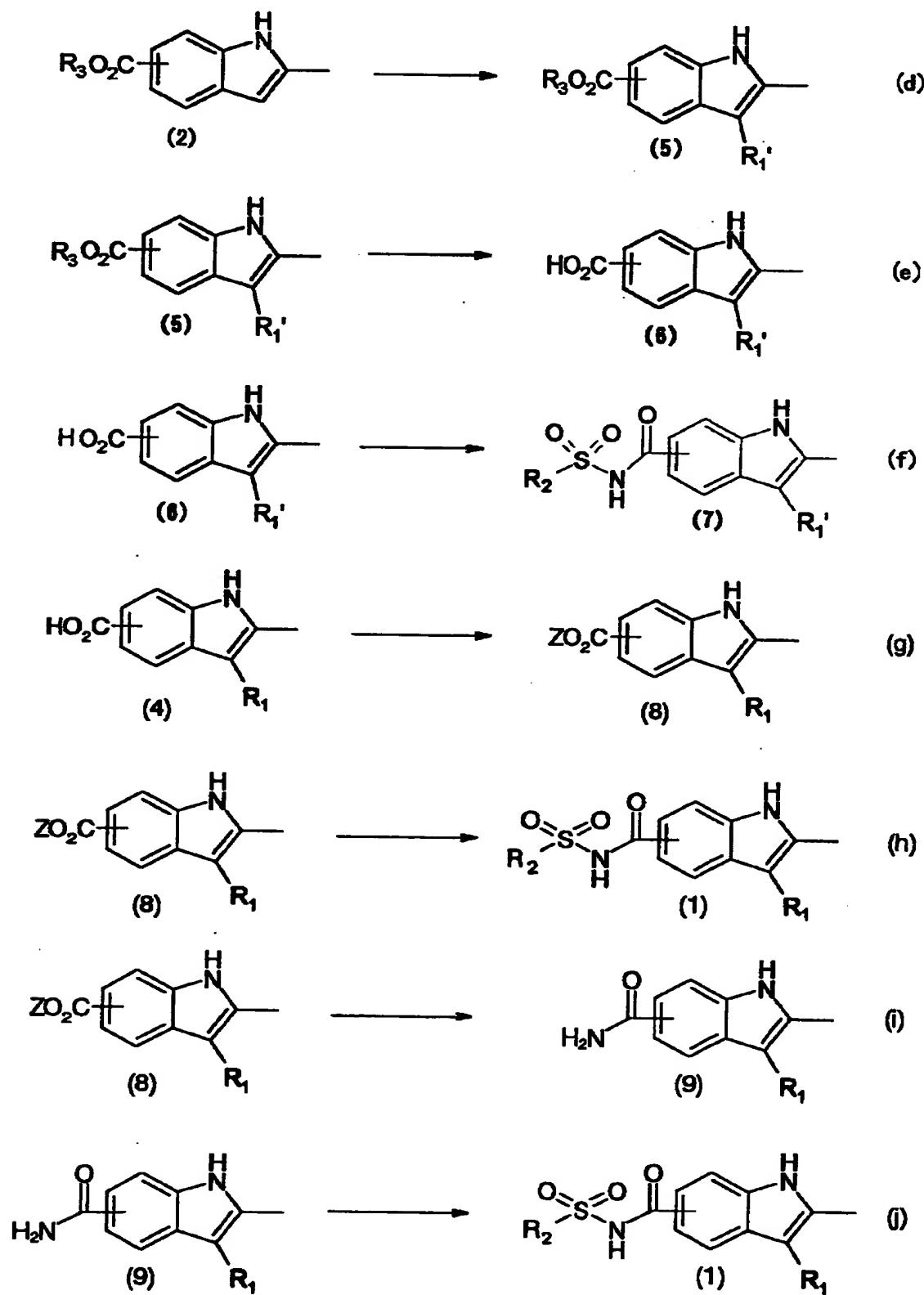
化合物(2)は酸化銀の存在下で R_1 のハロゲン化物と反応させると化合物(3)に変換できる。また、化合物(2)は酒石酸および水酸化ナトリウム等の塩基の存在下で R_1 のハロゲン化物と作用させても化合物(3)が得られる。また、化合物(2)はトリエチルシランに代表されるシラン類と R_1 に対応するアルデヒドから化合物(3)に変換できる。化合物(3)を水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基により加水分解して化合物(4)が製造できる。化合物(4)にカルボニルジイミダゾール、1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチルカルボジイミドもしくはその塩、またはジシクロヘキシルカルボジイミド、塩化イソブチルオキシカルボニル、塩化イソブチロイル、塩化ピバロイル等に代表されるカルボキシ基の活性化剤を作用させた後、塩基の存在下でスルホンアミド類を作用させることにより、化合物(1)が製造できる。

【0007】

また、本発明のインドール誘導体は以下の反応式(d)～(j)によっても導くことができる。

【0008】

【化4】



(式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 はそれぞれ前記と同様の意味を表し、 R_1' はハロアリール低級アルキル基、および乙はハロゲン原子を表す。)

化合物(2)を反応式(d)により化合物(5)に導く。化合物(5)は反応式(e)により化合物(6)に変換でき、化合物(6)は反応式(f)により化合物(7)に導くことができる。化合物(5)は化合物(3)に変換でき、化合物(6)は化合物(4)に変換でき、化合物(7)は化合物(1)に変換できる。

【0009】

また、化合物(4)は塩化チオニル、臭化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、塩化オキサリル、または三臭化リン等により化合物(8)に変換できる(反応式(g))。式中、乙は好ましくは臭素原子または塩素原子である。塩基の存在下または非存在下で、化合物(8)とスルホンアミド類から化合物(1)が合成できる(反応式(h))。化合物(8)とアンモニアまたはアンモニア水から化合物(9)が合成できる(反応式(i))。塩基の存在下または非存在下で、化合物(9)とスルホニルハライドから化合物(1)が合成できる(反応式(j))。

【0010】

上記各反応の中間体はいずれも、必要に応じて通常の合成時に用いられる精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製して用いることも可能である。反応の最終生成物である本発明の化合物は、必要に応じて通常の有機化合物精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製できる。また化合物の同定は、NMRスペクトル分析、マススペクトル分析、IRスペクトル分析、元素分析、融点測定等により行われる。

【0011】

本明細書の上記及び以下の記載において、本発明がその範囲内に包含する種々の定義の好ましい例及び詳細を以下に説明する。

【0012】

低級アルキル基としては、好ましくは炭素数1～6のものであり、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチ

ル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、2-メチルブチル基、n-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、n-ヘキシル基等の直鎖状または分岐状のアルキル基を挙げることができる。

【0013】

アルケニル基としては、炭素数が2～6の低級アルケニル基および炭素数が7～20の高級アルケニル基を含み、例えば、ビニル基、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1,3-ブタジエニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、1,4-メチルペンテニル基、1-ヘプテニル基、1-オクテニル基、1-ノネニル基、1-デセニル基、1-ウンデセニル基、1-ドデセニル基、1-トリデセニル基、1-テトラデセニル基、1-ペンタデセニル基、1-ヘキサデセニル基、1-オクタデセニル基等の直鎖または分岐したアルケニル基が挙げられる。好ましくは、炭素数2～8のものが選ばれる。

【0014】

低級アルケニル基の好適な例としては、例えば、ビニル基、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1,3-ブタジエニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、1,4-メチルペンテニル基等が挙げられる。

【0015】

アリール基は、炭素数6～10のもの、例えばフェニル基、ナフチル基等を含み、単にナフチル基といった場合は、1-ナフチル基、2-ナフチル基を含む。

【0016】

アリール低級アルキル基は、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ナフチルプロピル基、ナフチルブチル基、ナフチルペンチル基、ナフチルヘキシル基、等、前記アリールが結合した前記低級アルキル基を意味する。

【0017】

ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子である。

【0018】

複素環は、酸素原子、硫黄原子、窒素原子等の少なくとも1個の複素原子を有する不飽和の単環または多環複素環基を意味し、フラニル基、チオフェニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピリジル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフリル基、インドリル基、ベンゾチエニル基、キノリル基、及びイソキノリル基等が含まれる。さらに、上記の複素原子の芳香環上の置換位置については、特に規定しない。

【0019】

アリール低級アルケニル基は、前記アリール基が前記低級アルケニル基に結合したものを意味し、例えば、1-フェニルエテニル基、2-フェニルエテニル基、1-フェニル-1-プロペニル基、2-フェニル-1-プロペニル基、3-フェニル-1-プロペニル基、1-フェニル-2-プロペニル基、2-フェニル-2-プロペニル基、3-フェニル-2-プロペニル基、1-フェニル-1-ブテニル基、2-フェニル-1-ブテニル基、4-フェニル-2-ブテニル基、3-フェニル-2-ブテニル基、2-フェニル-1-ペンテニル基、2-フェニル-3-ペンテニル基、2-フェニル-1-ペンテニル基、2-フェニル-1-ヘキセニル基等が例示される。

【0020】

ハロ低級アルキル基とは、前記ハロゲン原子が置換した前記低級アルキル基であり、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ブロモメチル基、ジブロモ

メチル基、トリブロモメチル基、ヨードメチル基、1-フルオロエチル基、1-クロロメチル基、1-ブロモメチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロメチル基、2-ブロモメチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、1, 1-ジクロロエチル基、1, 1-ジブロモエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2-ジブロモエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、1, 2-ジクロロエチル基、1, 2-ジブロモエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2-トリフォルオロエチル基、ヘプタフルオロエチル基、1-フルオロプロピル基、1-クロロプロピル基、1-ブロモプロピル基、2-フルオロプロピル基、2-クロロプロピル基、2-ブロモプロピル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、3-ブロモプロピル基、1, 1-ジフルオロプロピル基、1, 1-ジクロロプロピル基、1, 1-ジブロモプロピル基、1, 2-ジフルオロプロピル基、1, 2-ジクロロプロピル基、1, 2-ジブロモプロピル基、2, 3-ジフルオロプロピル基、2, 3-ジクロロプロピル基、2, 3-ジブロモプロピル基、3, 3-トリフォルオロプロピル基、2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル基、2-フルオロブチル基、2-クロロブチル基、2-ブロモブチル基、4-フルオロブチル基、4-クロロブチル基、4-ブロモブチル基、4-ヨードブチル基、3, 4-ジクロロブチル基、2, 4-ジブロモペンチル基、4, 4, 4-ペンタフルオロブチル基、2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘプタフルオロブチル基、パーフルオロブチル基、2-フルオロペンチル基、2-クロロペンチル基、2-ブロモペンチル基、5-フルオロペンチル基、5-クロロペンチル基、3-ヨードペンチル基、5-ブロモペンチル基、2-フルオロヘキシル基、2-クロロヘキシル基、2-ブロモヘキシル基、6-フルオロヘキシル基、6-クロロヘキシル基、6-ブロモヘキシル基、1, 3, 5-トリフォルオロヘキシル基、パーフルオロヘキシル基等が例示される。

【0021】

低級アルキルオキシ基とは炭素数6までの直鎖状及び分岐状アルキルオキシ基である。例えばメトキシ基、エトキシ基、n-ブロピルオキシ基、i-ブロピルオキシ基、n-ブチルオキシ基、i-ブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基、n-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec

一ペンチルオキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-メチルブトキシ基、n-ヘキシリオキシ基、i-ヘキシリオキシ基、t-ヘキシリオキシ基、s-ec-ヘキシリオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1-エチルブチルオキシ基、2-エチルブチルオキシ基、1, 1-ジメチルブチルオキシ基、2, 2-ジメチルブチルオキシ基、3, 3-ジメチルブチルオキシ基、及び1-エチル-1-メチルプロピルオキシ基等が挙げられる。

【0022】

低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基とは、前記低級アルキルオキシ基に炭素数3～7のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシリ基、およびシクロヘプチル基等が結合したものを意味し、例えば、(シクロプロピルメチル)オキシ基、(2-シクロプロピルエチル)オキシ基、(シクロブチルメチル)オキシ基、(3-シクロブチルプロピル)オキシ基、(シクロペンチルメチル)オキシ基、(2-シクロペンチルエチル)オキシ基、(4-シクロペンチルブチル)オキシ基、(シクロヘキシリメチル)オキシ基、(1-シクロヘキシリエチル)オキシ基、(2-シクロヘキシリエチル)オキシ基、(3-シクロヘキシリプロピル)オキシ基、(2-シクロヘキシリプロピル)オキシ基、(1-シクロヘキシリプロピル)オキシ基、(4-シクロヘキシリブチル)オキシ基、(3-シクロヘキシリブチル)オキシ基、(2-シクロヘキシリブチル)オキシ基、(6-シクロヘキシリヘキシリ)オキシ基、(1-シクロヘキシリブチル)オキシ基、およびシクロヘプチルメチルオキシ基等が例示される。

【0023】

低級シクロアルキルオキシ低級アルキル基とは、前記低級アルキル基に炭素数3～7のシクロアルキルオキシ基、例えばシクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシリオキシ基、およびシクロヘプチルオキシ基等が結合したものを意味し、例えば(シクロプロピルオキシ)メチル基、2-(シクロプロピルオキシ)エチル基、(シクロブチルオキシ)メチル基、3-(シクロブチルオキシ)プロピル基、シクロペンチルオキシメチル基、2-(シクロペンチルオキシ)エチル基、4-(シクロペンチルオキシ)ブ

チル基、(シクロヘキシルオキシ)メチル基、1-(シクロヘキシルオキシ)エチル基、2-(シクロヘキシルオキシ)エチル基、3-(シクロヘキシルオキシ)プロピル基、2-(シクロヘキシルオキシ)プロピル基、1-(シクロヘキシルオキシ)プロピル基、4-(シクロヘキシルオキシ)ブチル基、3-(シクロヘキシルオキシ)ブチル基、2-(シクロヘキシルオキシ)ブチル基、6-(シクロヘキシルオキシ)ヘキシル基、1-(シクロヘキシルオキシ)ブチル基、および(シクロヘプチルオキシ)メチル基等が例示される。

【0024】

アリール低級アルキニル基とは、前記芳香環基が、炭素数2～6のアルキニル基に結合したものを意味し、例えば、フェニルエテニル基、3-フェニル-1-プロピニル基、3-フェニル-1-ブチニル基、4-フェニル-1-ブチニル基、4-フェニル-2-ブチニル基、1-フェニル-2-ペンチニル基、1-フェニル-4-ペンチニル基、6-フェニル-1-ヘキシニル基等が例示される。

【0025】

アリールオキシ低級アルキル基とは、前記アリール基が酸素原子を介して前記低級アルキル基に結合したものを意味し、例えば、(フェニルオキシ)メチル基、(1-ナフチルオキシ)メチル基、(2-ナフチルオキシ)メチル基、1-(フェニルオキシ)エチル基、2-(フェニルオキシ)エチル基、1-(1-ナフチルオキシ)エチル基、1-(2-ナフチルオキシ)エチル基、2-(1-ナフチルオキシ)エチル基、2-(2-ナフチルオキシ)エチル基、1-(フェニルオキシ)プロピル基、2-(フェニルオキシ)プロピル基、3-(フェニルオキシ)プロピル基、1-(1-ナフチルオキシ)プロピル基、1-(2-ナフチルオキシ)プロピル基、2-(1-ナフチルオキシ)プロピル基、2-(2-ナフチルオキシ)プロピル基、3-(1-ナフチルオキシ)プロピル基、3-(2-ナフチルオキシ)プロピル基、4-(フェニルオキシ)ブチル基、5-(フェニルオキシ)ペンチル基、6-(フェニルオキシ)ヘキシル基等が例示される。

【0026】

アリール低級アルキルオキシ基とは、前記アリール基が前記低級アルキルオキシ基に結合したものを意味し、例えば、ベンジルオキシ基、1-ナフチルメチル

オキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基、(1-フェニルエチル)オキシ基、(2-フェニルエチル)オキシ基、(1-ナフチルエタン-1-イル)オキシ基、(2-ナフチルエタン-1-イル)オキシ基、(1-ナフチルエタン-2-イル)オキシ基、(2-ナフチルエタン-2-イル)オキシ基、(1-フェニルプロピル)オキシ基、(2-フェニルプロピル)オキシ基、(3-フェニルプロピル)オキシ基、(1-ナフチルプロパン-1-イル)オキシ基、(2-ナフチルプロパン-1-イル)オキシ基、(1-ナフチルプロパン-2-イル)オキシ基、(2-ナフチルプロパン-2-イル)オキシ基、(1-ナフチルプロパン-3-イル)オキシ基、(2-ナフチルプロパン-3-イル)オキシ基、(4-フェニルブチル)オキシ基、(2-ナフチルブタン-4-イル)オキシ基、(5-フェニルペンチル)オキシ基、(2-ナフチルペンタン-5-イル)オキシ基、(6-フェニルヘキシル)オキシ基、(1-ナフチルヘキサン-6-イル)オキシ基等が例示される。

【0027】

低級アルキルチオ基とは炭素数6までの直鎖状及び分岐状アルキルチオ基である。例えばメチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、i-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、t-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、i-ペンチルチオ基、sec-ペンチルチオ基、t-ジメチルプロピルチオ基、2-メチルブチルチオ基、n-ヘキシルチオ基、i-ヘキシルチオ基、t-ヘキシルチオ基、sec-ヘキシルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1,1-ジメチルブチルチオ基、2,2-ジメチルブチルチオ基、3,3-ジメチルブチルチオ基、及び1-エチル-1-メチルプロピルチオ基等が挙げられる。さらに好適にはメチルチオ基、エチルチオ基、n-ブロピルチオ基、i-ブロピルチオ基、n-ブチルチオ基、i-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、及びt-ブチルチオ基等、炭素数1~4のものが挙げられる。

【0028】

ハロアリール基とは、前記ハロゲン原子が置換した前記アリール基を意味し、

例えば、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-ヨードフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-ブロモフェニル、3-ヨードフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-ヨードフェニル、2,3-ジクロロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,5-ジクロロフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、4-ブロモ-2-クロロフェニル基、1-ブロモナフタレン-2-イル基、2-クロロナフタレン-1-イル基、5-クロロナフタレン-1-イル基、6-クロロナフタレン-1-イル基、4-クロロイソキノリン-8-イル基、2-クロロキノリン-4-イル基、4-ブロモイソキノリン-1-イル基、5-クロロチオフェン-2-イル基、5-ブロモチオフェン-2-イル基、5-クロロチオフェン-3-イル基等が例示される。

【0029】

本発明のインドール誘導体の好適な塩は、無毒性で医薬として許容しうる慣用の塩であり、例えばナトリウム、カリウム等とのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等とのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等の無機塩基との塩、及びトリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンアミン等との有機アミン塩、及び塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等との無機酸塩、及びギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸等との有機カルボン酸塩、及びメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等とのスルホン酸付加塩、及びアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の塩基性または酸性アミノ酸といった塩基との塩または酸付加塩が挙げられる。

【0030】

本発明の化合物は1か所以上の不斉中心を有することもあり、それゆえ、それらは鏡像体またはジアステレオマーとして存在しうる。さらに、アルケニル基を含有する式の若干の化合物は、シスまたはトランス異性体として存在しうる。いずれの場合にも、本発明はそれらの混合物及び各個の異性体をともに包含するものである。

【0031】

本発明の化合物は互変異性体の形で存在する場合もあり、本発明はそれらの混合物及び各個の互変異性体をともに包含するものである。

[0032]

本発明の化合物及びその塩は、溶媒和物の形をとることもありうるが、これも本発明の範囲に含まれる。溶媒和物としては、好ましくは、水和物及びエタノール和物が挙げられる。

[0 0 3 3]

5-ブロモ-2-チオフェンスルホニル) カルバモイル) - 2-メチルインドール、3- (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2-メチル-5- (4-ペンテンスルホニルカルバモイル) インドール、3- ((1-ブロモナフタレン-2-イル) メチル) - 5- ((5-クロロチオフェン-2-イル) スルホニルカルバモイル) - 2-メチルインドール、3- ((1-ブロモナフタレン-2-イル) メチル) - 5- ((5-ブロモ-2-チオフェンスルホニル) カルバモイル) - 2-メチルインドール、3- (4-ブロモ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-5- ((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール、3- (4-ブロモ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-5- ((4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール、3- (4-ブロモ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-5- ((2-フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル) インドール、3- (4-ブロモ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-5- ((1-ペンテン) スルホニルカルバモイル) インドール、3- (4-ブロモ-2-クロロベンジル) - 5- ((5-ブロモ-2-チオフェンスルホニル) カルバモイル) - 2-メチルインドール、3- (4-ブロモ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-5- (4-ペンテンスルホニルカルバモイル) インドール、5- ((5-クロロ-2-チオフェンスルホニル) カルバモイル) - 3- (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルインドール、5- ((5-ブロモ-2-チオフェンスルホニル) カルバモイル) - 3- (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルインドール、3- (2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2-メチル-5- (4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール、3- (2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2-メチル-5- (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3- (2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2-メチル-5- (4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール、3- (2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2-メチル-5- ((5-クロロチオフェン-2-スルホニル) カルバモイル) インドール、3- (2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2-メチル-5- ((5-ブロモチオフェン-2-スルホニル) カルバモイル) インドール、3- (2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2-メチル-5- ((4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール、3- (2-クロロ-4- (トリフルオロメチル)

ベンジル) -2-メチル-5- (β-スチレンスルホニルカルバモイル) インドール、3- (2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル) -2-メチル-5- ((4-ペンテン) スルホニルカルバモイル) インドール、3- ((2-クロロ-4- (フェノキシメチル) ベンジル) -2-メチル-5- (1-ペンタシスルホニルカルバモイル) インドール、3- (2-クロロ-4- (フェノキシメチル) ベンジル) -2-メチル-5- (4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール、3- (2-クロロ-4- (シクロヘキシルオキシメチル) ベンジル) -2-メチル-5- (1-ペンタシスルホニルカルバモイル) インドール、3- (2-クロロ-4- (シクロヘキシルオキシメチル) ベンジル) -2-メチル-5- (4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール、3- (2-クロロ-4-エトキシベンジル) -2-メチル-5- (4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール、3- (2-クロロ-4-エトキシベンジル) -2-メチル-5- (1-ペンタシスルホニルカルバモイル) インドール、3- (2-クロロ-4- (チオフェン-2-イル) ベンジル) -2-メチル-5- (4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール、3- (2-クロロ-4- (チオフェン-2-イル) ベンジル) -2-メチル-5- (1-ペニタシスルホニルカルバモイル) インドール、3- (2-クロロ-4- (フラン-2-イル) ベンジル) -2-メチル-5- (1-ペニタシスルホニルカルバモイル) インドール、3- (2-クロロ-4- (フラン-2-イル) ベンジル) -2-メチル-5- (1-ペニタシスルホニルカルバモイル) インドール、3- (2-クロロ-4- (1-ヘキセン-2-イル) ベンジル) -2-メチル-5- (4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール、3- (2-クロロ-4- (1-ヘキセン-1-イル) ベンジル) -2-メチル-5- (1-ペニタシスルホニルカルバモイル) インドール、3- (2-クロロ-4- (1-ヘキセン-1-イル) ベンジル) -2-メチル-5- (1-ペニタシスルホニルカルバモイル) インドール等が挙げられる。

以上に述べた本発明のインドール誘導体及びその医薬として許容される塩は、血糖降下活性に基づき、例えば、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症等）、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、高血圧症、さらにはcGMP-PDE（特にPDE-V）阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用、アレルギー抑制作用等に基づき、狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症等）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスボリン等により誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮性動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、縁内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンス等）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壞死、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症等）、腎炎、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患及びエイズ等の慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振等による進行性の体重減少）、膀胱炎、PTCA後の再狭窄等の種々の疾患の治療及び予防にも有用である。

【0035】

【発明の実施の形態】

この発明のインドール誘導体を治療目的に用いるにあたっては、経口投与、非経口投与及び外用投与に適した有機もしくは無機固体状もしくは液体賦形剤のよう、医薬として許容される担体と混合し、前記誘導体を有効成分として含有する常用の医薬製剤の形として使用される。医薬製剤は錠剤、顆粒、粉剤、カプセルのような固体状であってもよく、また溶液、懸濁液、シロップ、エマルジョン

、レモネード等のような液状であってもよい。

【0036】

必要に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、湿潤剤及びその他、乳糖、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、しょ糖、コーンスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ油、エチレングリコール等のような通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

【0037】

前記誘導体の使用量は患者の年齢、条件及び疾患の種類や状態、使用する前記誘導体の種類により変化するが、一般的には経口投与の場合、1～100mg/kg、筋注や静注の場合0.1～10mg/kgを一日に1～4回投与する。

【0038】

【実施例】

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

製造例 1

<3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドールの製造(第一工程)>

5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(6.62g)、臭化2-クロロ-4-ヨードベンジル(32.0g)、L-酒石酸(12.44g)、水酸化ナトリウム(3.32g)、1,4-ジオキサン(100ml)、および水(55ml)の混合物を95℃で55時間攪拌した。室温まで冷却し、析出した固体をろ別し、固体を水洗浄、ヘキサン洗浄、イソプロパノール洗浄、乾燥することにより、3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(7.27g)を得た。

¹H-NMR(CDC1₃, δ ppm) : 2.35(3H, s), 3.89(3H, s), 4.09(2H, s), 6.63(1H, d, J=8.2Hz), 7.30(1H, d, J=8.6Hz), 7.36(1H, d, J=8.2Hz), 7.73(1H, d, J=1.4Hz), 7.85(1H, d, J=8.5Hz), 8.07(1H, brs), 8.08(1H, s)。

<5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチルインドールの製造(第二工程)>

3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2

-メチルインドール(1.00g)、10%水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、エタノール(5ml)の混合物を1時間加熱還流した。反応液を冷却し、1規定塩酸でpH6に調整した。析出した固体を集め、水洗、水とエタノール混合溶液で洗浄し、乾燥することにより5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチルインドール(0.640g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, δ ppm) : 2.32(3H, s), 4.04(2H, s), 6.75(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.80(1H, s), 7.87(1H, s), 11.27(1H, s), 12.28(1H, brs)。

製造例2

<3-(2-クロロ-4-フェニルエテニル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドールの製造(第一工程)>

3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(0.88g)、フェニルアセチレン(1.02g)、酢酸パラジウム(II)(0.090g)、トリフェニルfosfin(0.21g)、トリn-ブチルアミン(0.75g)、ヨウ化銅(I)(0.12g)、およびN, N-ジメチルホルムアミド(15ml)の混合物を60°Cで終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、エタノールと水の混合溶液を加えた。不溶物を濾取し、乾燥することにより3-(2-クロロ-4-フェニルエテニル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(1.00g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, δ ppm) : 2.36(3H, s), 3.89(3H, s), 4.17(2H, s), 6.89(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J=8.0$ and 1.7Hz), 7.24-7.53(5H, m), 7.58(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.68-7.71(1H, m), 7.85(1H, dd, $J=8.6$ and 1.6Hz), 8.07(1H, brs), 8.12(1H, s)。

<5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルインドールの製造(第二工程)>

製造例1の第二工程の方法に従い、3-(2-クロロ-4-フェニルエテニル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(1.00g)から5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルエテニル)ベンジル)-

2-メチルインドール (0.75g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, δ ppm) : 2.34(3H, s), 4.12(2H, s), 7.02(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.20-7.70(1H, m), 7.85-7.95(1H, m), 11.27(1H, s), 12.24(1H, brs)。

製造例3

<3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドールの製造(第一工程)>

3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(1.32g)、スチレン(1.57g)、酢酸パラジウム(II)(0.090g)、トリフェニルfosfin(0.21g)、トリn-ブチルアミン(1.10g)、およびN, N-ジメチルホルムアミド(25ml)の混合物を60℃で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、エタノールと水の混合溶液を加えた。不溶物を濾取し、乾燥することにより3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(1.00g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, δ ppm) : 2.35 and 2.38(3H, 2s), 3.88(3H, s), 4.17(2H, s), 6.90-8.17(13H, m)。

<5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルインドールの製造(第二工程)>

製造例1の第二工程の方法に従い、3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(1.00g)から5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルインドール(0.83g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, δ ppm) : 2.33 and 2.35(3H, 2s), 4.09(2H, s), 6.98-7.92(13H, m), 11.22(1H, s)。

製造例4

<3-(2-クロロ-4-t-ブチルチオベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(第一工程)>

3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(0.498g)、テトラキストリフェニルfosfinパラジウム(0)(0.262g)、トリn-ブチルアミン(0.420g)、t-ブチルメルカプタ

ン (0.510g)、およびN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) の混合物を60℃で終夜攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製することにより、3-(2-クロロ-4-(t-ブチルチオ)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.360g) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ ppm) : 1.55(9H, s), 2.36(3H, s), 3.88(3H, s), 4.16(2H, s), 6.87(1H, d), 7.20-7.33(2H, m), 7.58(1H, s), 7.86(1H, d), 8.06(1H, br s), 8.12(1H, s)。

<5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(t-ブチルチオ)ベンジル)-2-メチルインドールの製造(第二工程)>

3-(2-クロロ-4-(t-ブチルチオ)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.340g)、5%水酸化ナトリウム水溶液 (2.0g)、メタノール (2.0g)、エタノール (5ml)、テトラヒドロフラン (2ml)、水 (2ml) の混合物を80℃で5時間攪拌した。反応液を約1/2容まで濃縮し、1規定塩酸でpH3に調整した。析出した結晶を集め、水洗、乾燥することにより5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(t-ブチルチオ)ベンジル)-2-メチルインドール (0.277g) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 1.20(9H, s), 2.33(3H, s), 4.12(2H, s), 7.02(1H, d, J=7.9Hz), 7.30(2H, m), 7.52(1H, s), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 11.27(1H, brs)。

製造例5

<5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(ベンジルオキシ)ベンジル)-2-メチルインドールの製造(第一工程・第二工程)>

5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.380g)、塩化2-クロロ-4-ベンジルオキシベンジル (1.068g)、L-酒石酸 (0.750g)、水酸化ナトリウム (0.200g)、よう化ナトリウム (0.15g)、1, 4-ジオキサン (6ml)、および水 (3ml) の混合物を95℃で46時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで抽出し、水、1N塩酸、10%水酸化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。分離した酢酸エチル層を濃縮し、3-(2-クロロ-4-(ベンジルオキ

シ) ベンジル) -5- (メトキシカルボニル) -2-メチルインドールを含む残留物にエタノール (7ml)、10%水酸化ナトリウム水溶液 (5ml) を加え、1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、1N塩酸を用いpHを約5に調整した後、酢酸エチルで抽出し、水、で洗浄した。分離した酢酸エチル層を濃縮し、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(ベンジルオキシ)ベンジル) -2-メチルインドールを含む油状物 (0.41g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, δ ppm) : 2.32(3H, s), 4.01(2H, s), 5.05(2H, s), 6.84(1H, dd, J=8.6 and 2.6Hz), 7.11(1H, d, J=7.5Hz), 7.27-7.44(6H, m), 7.61(1H, d, J=8.6Hz), 7.89(1H, s), 11.22(1H, s)。

製造例6

<3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル) -5-(メトキシカルボニル) -2-メチルインドールの製造(第一工程)>

5-(メトキシカルボニル) -2-メチルインドール (0.170g)、塩化2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル (0.49g)、L-酒石酸 (0.300g)、水酸化ナトリウム (0.080g)、よう化ナトリウム (0.075g)、1,4-ジオキサン (3ml)、および水 (1.5ml) の混合物を80°Cで40時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで抽出し、水、1N塩酸、10%水酸化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。分離した酢酸エチル層を濃縮後、残留物を水、エタノールで洗浄し、3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル) -5-(メトキシカルボニル) -2-メチルインドール (0.23g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, δ ppm) : 0.97-1.06(2H, m), 1.14-1.33(3H, m), 1.66-1.86(6H, m), 2.36(3H, s), 3.68(2H, d, J=6.4Hz), 3.89(3H, s), 4.09(2H, s), 6.60(1H, dd, J=8.6 and 2.5Hz), 6.81(1H, d, J=8.5Hz), 6.94(1H, d, J=2.5Hz), 7.29(1H, d, J=8.4Hz), 7.84(1H, dd, J=8.4 and 1.4Hz), 8.00(1H, s), 8.14(1H, s)。

<5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル) -2-メチルインドールの製造(第二工程)>

3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル) -5-(

メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドール (0.220g) にエタノール (10ml) 、 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (5ml) を加え、 1.5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、 1N 塩酸を用い pH を約 6 に調整した後、析出物を濾取し、 水、 2 - プロパノールで洗浄後、 乾燥し、 5 - カルボキシ - 3 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルメチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルインドール (0.190g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.94-1.03 (2H, m), 1.09-1.26 (3H, m), 1.58-1.78 (6H, m), 2.32 (3H, s), 3.72 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.99 (2H, s), 6.73 (1H, dd, $J=8.7$ and 2.6Hz), 6.85 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J=8.4$ and 1.5Hz), 7.86 (1H, s), 11.12 (1H, s)。

製造例 7

< 3 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドールの製造 (第一工程) >

ジクロロメタン (10ml) 、 及びアセトニトリル (10ml) の混合溶媒中で、 トリフルオロ酢酸 (11.0g) 、 トリエチルシラン (22.4g) を混合し、 これを氷冷した。 ここへ 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドール (6.07g) 、 及び 2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (8.04g) をジクロロメタン (30ml) 、 及びアセトニトリル (30ml) の混合溶媒に溶かした溶液を 30 分間を要して滴下した。 室温で 4 時間攪拌後、 トリフルオロ酢酸 (66.0g) を加え、 さらに室温で 17 時間攪拌した。 反応液を氷冷し、 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (250ml) をゆっくりと加え、 さらに 1 規定塩酸 (40ml) を加えて中性にしたのち、 固体を濾取した。 濾液から酢酸エチル (100ml × 2) で抽出し、 この抽出液と濾取した固体を合せて溶解し、 無水硫酸ナトリウムで乾燥、 減圧下濃縮した。 得られたオイル状の濃縮残渣にヘキサン (200ml) を加えて室温下攪拌し、 析出した固体を濾取した。 これを酢酸エチル (50ml) とヘキサン (200ml) の混合溶媒から再結晶精製し、 3 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドール (8.83g) を淡桃色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.34 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.19 (2H, s), 7.16 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, J

=8.5Hz), 7.86(1H, s), 7.90(1H, s), 11.39(1H, s)。

<3-カルボキシ-5-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルインドールの製造(第二工程)>

製造例1の第二工程の方法に従い、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(5.2g)から3-カルボキシ-5-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルインドール(4.7g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, δ ppm) : 2.34(3H, s), 4.18(2H, s), 7.17(1H, d, J =8.1Hz), 7.32(1H, d, J =8.3Hz), 7.56(1H, d, J =8.1Hz), 7.63(1H, d, J =8.4Hz), 7.85(1H, s), 7.88(1H, s), 11.33(1H, s)。

製造例8

<3-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドールの製造(第一工程)>

5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(0.568g)、塩化2-クロロ-4-フェノキシメチルベンジル(1.05g)、L-酒石酸(1.17g)、水酸化ナトリウム(0.312g)、よう化ナトリウム(0.225g)、1、4-ジオキサン(10ml)、及び水(5ml)の混合物を80℃で2日間攪拌した。室温まで冷却した後、水(50ml)及び酢酸エチル(50ml)を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:メタノール/クロロホルム=2/98)で精製し、目的の成分を含む混合物(1.38g)を得た。これをそのまま次の工程に用いた。

<5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチルインドールの製造(第二工程)>

上記の方法で得た3-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドールを含む混合物(0.634g)、10%水酸化ナトリウム水溶液(4ml)、及びエタノール(20ml)を混合し、3時間加熱還流した。室温にまで冷却した後、1規定塩酸(10ml)を加えてpH5程度とし、40~50℃に加熱した酢酸エチル(100ml)及び水(100ml)を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮して得られた残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：メタノール／クロロホルム=5/9

5）で精製し、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチルインドール(0.380g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, δ ppm) : 2.35(3H, s), 4.10(2H, s), 5.03(2H, s), 6.93(1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 6.96-7.01(3H, m), 7.23-7.32(4H, m), 7.52(1H, s), 7.62(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.91(1H, s), 11.26(1H, s), 12.26(1H, brs)。

製造例9

<3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルオキシメチル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドールの製造（第一工程）>

5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(0.568g)、塩化2-クロロ-4-(シクロヘキシルオキシメチル)ベンジル(1.09g)、L-酒石酸(1.17g)、水酸化ナトリウム(0.312g)、よう化ナトリウム(0.225g)、1,4-ジオキサン(10ml)、及び水(5ml)の混合物を80℃で2日間攪拌した。室温まで冷却した後、水(50ml)及び酢酸エチル(50ml)を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：メタノール／クロロホルム=2/98）で精製、さらに酢酸エチル(2ml)及びヘキサン(6ml)の混合溶媒から再結晶精製し、目的の成分を含む混合物(0.9g)を得た。これをそのまま次の工程に用いた。

<5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルオキシメチル)ベンジル)-2-メチルインドールの製造（第二工程）>

上記の方法で得た3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルオキシメチル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドールを含む混合物(0.9g)、10%水酸化ナトリウム水溶液(4ml)、エタノール(20ml)を混合し、還流温度で3時間加熱した。室温にまで冷却した後、1規定塩酸(10ml)を加えてpH4程度とし、40~50℃に加熱した酢酸エチル(100ml)及び水(100ml)を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：メタノール／クロロホルム=5/95）で精製し、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルオキシメチル)ベンジル)-2-メチルインドールを含む混合物(0.57g)

)を得た。これをそのまま次の工程に用いた。

製造例10

<3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドールの製造(第一工程)>

ジクロロメタン(5ml)中で、トリフルオロ酢酸(0.91g)、及びトリエチルシラン(1.86g)を混合し、これを氷冷した。ここへ5-メトキシカルボニル-2-メチルインドール(0.50g)、及び2-クロロ-4-エトキシベンズアルデヒド(0.49g)をジクロロメタン(10ml)及びテトラヒドロフラン(10ml)の混合溶媒に溶かした溶液を10分間を要して滴下した。氷冷したまま10分間、その後室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣にクロロホルム(5ml)、ヘキサン(30ml)を加え、沈殿物を濾取した。この沈殿物に、ジクロロメタン(10ml)、トリフルオロ酢酸(0.91g)、及びトリエチルシラン(1.86g)を加え室温で20時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:酢酸エチル/ヘキサン=1/3)で精製、さらに酢酸エチル/ヘキサンから再結晶精製して3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(0.52g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 1.37(3H, t, J=6.9Hz), 2.35(3H, s), 3.88(3H, s), 3.97(2H, q, J=7.0Hz), 4.09(2H, s), 6.61(1H, d, J=2.5 and 8.5Hz), 6.82(1H, d, J=8.5Hz), 6.94(1H, d, J=2.5Hz), 7.29(1H, d, J=8.7Hz), 7.83(1H, dd, J=1.5 and 8.5Hz), 8.03(1H, brs), 8.19(1H, s)。

<5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2-メチルインドールの製造(第二工程)>

製造例1の第二工程の方法に従い、3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(0.52g)から5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2-メチルインドール(0.382g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta \text{ ppm})$: 1.27(3H, t, J=6.9Hz), 2.33(3H, s), 3.97(2H, q, J=7.0Hz), 4.01(2H, s), 6.74(1H, dd, J=2.5 and 8.6Hz), 6.88(1H, d, J=8.6Hz), 6.99(1H, d, J=2.5Hz), 7.29(1H, d, J=8.4Hz), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7

.89(1H, s), 11.22(1H, s), 12.25(1H, brs)。

製造例 1 1

<3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドールの製造(第一工程)>

3-(クロロ-4-ヨードベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(1.00g)、チオフェン-2-ほう酸(0.35g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(0.06g)、エタノール(1ml)、トルエン(3ml)、及び2M炭酸ナトリウム水溶液(2.3ml)を混合し、90°Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、トルエン(50ml)及び水(50ml)を加えて分液し有機層を無水硫酸ナトリウムとセライトに通して濾過した。減圧下濃縮して得られた残さをエタノール/水(5ml/5ml)から再結晶し、3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(0.95g)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.36(3H, s), 3.76(3H, s), 4.11(2H, s), 7.01(1H, d, J=8.1Hz), 7.11(1H, t, J=4.3Hz), 7.34(1H, d, J=8.5Hz), 7.45(1H, d, J=8.1Hz), 7.53(2H, m), 7.64(1H, dd, J=1.3 and 8.5Hz), 7.73(1H, d, J=1.5Hz), 7.94(1H, s), 11.34(1H, s)。

<5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチルインドールの製造(第二工程)>

製造例1の第二工程の方法に従い、3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(0.95g)から5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチルインドール(0.28g)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.36(3H, s), 4.11(2H, s), 7.02(1H, d, J=8.2Hz), 7.11(1H, m), 7.31(1H, d, J=8.4Hz), 7.45(1H, dd, J=1.6 and 8.0Hz), 7.53(2H, m), 7.63(1H, dd, J=1.3 and 8.4Hz), 7.73(1H, d, J=1.5Hz), 7.93(1H, s), 11.27(1H, s), 12.26(1H, brs)。

製造例 1 2

<3-(2-クロロ-4-(フラン-2-イル)ベンジル)-5-(メトキシカ

ルボニル) - 2 - メチルインドールの製造 (第一工程) >

3 - (クロロ - 4 - ヨードベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドール (1.00g)、フラン - 2 - ほう酸 (0.34g)、テトラキストリフェニルホスфинパラジウム (0) (0.06g)、エタノール (1ml)、トルエン (3ml)、及び 2M 炭酸ナトリウム水溶液 (2.5ml) を混合し、90°C で 2.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、トルエン (50ml) 及び水 (50ml) を加えて分液し有機層をセライトに通して濾過した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して得られた残さをエタノール / 水 (20ml / 20ml) から再結晶し、3 - (2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドール (0.57g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.35 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.11 (2H, s), 5.57 (1H, dd, $J=3.3$ and 1.8Hz), 6.98 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.73 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.93 (1H, s), 11.33 (1H, s)。

< 5 - カルボキシ - 3 - (2 - クロロ - 4 - (フラン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチルインドールの製造 (第二工程) >

製造例 1 の第二工程の方法に従い、3 - (2 - クロロ - 4 - (フラン - 2 - イル) ベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドール (0.57g) から 5 - カルボキシ - 3 - (2 - クロロ - 4 - (フラン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチルインドール (0.51g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.36 (3H, s), 4.11 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.72 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.92 (1H, s), 11.26 (1H, s), 12.26 (1H, brs)。

製造例 1 3

< 3 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ヘキセン - 1 - イル) ベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドールの製造 (第一工程) >

3 - (2 - クロロ - 4 - ヨードベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルインドール (0.88g)、1 - ヘキセン (0.84g)、酢酸パラジウム (II) (0.0

68g)、トリフェニルホスフィン(0.160g)、トリ-n-ブチルアミン(1.12g)、及びN, N-ジメチルホルムアミド(15ml)を混合し、60℃で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して残さにエタノール(10ml)を加え、不溶物を濾過後、水(100ml)及び酢酸エチル(100ml)を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/3)で精製して3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドールと3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-2-イル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドールの混合物(0.29g)を得た。これをそのまま次の工程に用いた。

mp : 141-146℃

<5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-2-メチルインドールの製造(第二工程)>

製造例1の第二工程の方法に従い、3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドールと3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-2-イル)ベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドールの混合物(0.29g)から5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-2-メチルインドールと5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-2-イル)ベンジル)-2-メチルインドールの混合物(0.22g)を得た。これをそのまま次の工程に用いた。

実施例1

<3-(2-クロロ-4-(t-ブチルチオ)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール(化合物(9))の合成>

5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(t-ブチルチオ)ベンジル)-2-メチルインドール(0.152g)とN, N-ジメチルホルムアミド(2ml)の混合物にN, N'-カルボニルジイミダゾール(0.108g)を加え、室温で40分間攪拌した。続いて1-ペンタンスルホンアミド(0.0.095g)とジアザビシクロウンデセン(0.090g)のN, N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液を加え、100

℃で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さにメタノールと水を加え、さらに1規定塩酸を加えて溶液のpHを3に調整した。この混合物を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を乾燥、濃縮し、調製用薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン=1/1）で精製した。さらに、メタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、3-(2-クロロ-4-(t-ブチルチオ)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール(0.103g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.80(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 1.20-1.38(13H, m) , 1.66(2H, m) , 2.29(3H, s) , 3.47(2H, m) , 4.13(2H, s) , 6.96(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$) , 7.30(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$) , 7.35(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) , 7.53(1H, s) , 7.63(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) , 8.05(1H, s) , 11.38(1H, s) , 11.67(1H, s)。

mp : 185-187.5℃。

実施例2

<3-(2-クロロ-4-(t-ブチルチオ)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(化合物(10))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-t-ブチルチオベンジル)-2-メチルインドール(0.120g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.085g)、(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(0.079g)、およびジアザビシクロウンデセン(0.071g)から5-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-(t-ブチルチオ)ベンジル)-2-メチルインドール(0.155g)を泡状の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.24(9H, s) , 2.28(3H, s) , 2.37(3H, s) , 4.04(2H, s) , 6.73(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$) , 7.12(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$) , 7.23-7.31(3H, m) , 7.48-7.52(2H, m) , 7.87(1H, s) , 7.99(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$) , 8.47(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1682 cm^{-1} 。

実施例3

<3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール(化合物(11))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチルインドール(0.30g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.23g)、1-ペンタンスルホンアミド(0.22g)、およびジアザビシクロウンデセン(0.22ml)から3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール(0.350g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.81(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.22-1.39(4H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.29(3H, s), 3.47(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.05(2H, s), 6.69(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.81(1H, s), 8.02(1H, s), 11.37(1H, s), 11.69(1H, s)。

mp : 188-189°C。

実施例4

<3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(化合物(12))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチルインドール(0.30g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.23g)、(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(0.24g)、およびジアザビシクロウンデセン(0.22ml)から3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(0.350g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.27(3H, s), 2.37(3H, s), 4.03(2H, s), 6.67(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.40(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.81(1H, s), 7.85(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.95(1H, s), 11.34(1H, s), 12.12(1H, brs)。

mp : 283-285°C。

実施例5

<3-(2-クロロ-4-(フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール(化合物(13))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルインドール(0.28g)、N, N'-カルボニル

ジイミダゾール (0.23g)、1-ペンタンスルホンアミド (0.21g)、およびジアザビシクロウンデセン (0.21ml) から 3-(2-クロロ-4-(フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (0.050g) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 0.80(3H, t, J=7.3Hz), 1.21-1.38(4H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.31(3H, s), 3.47(2H, t, J=7.7Hz), 4.14(2H, s), 6.98(1H, d, J=8.0Hz), 7.34-7.38(2H, m), 7.40-7.43(3H, m), 7.52-7.55(2H, m), 7.63(1H, d, J=8.5Hz), 7.66 (1H, s), 8.05(1H, s), 11.39(1H, s), 11.68(1H, s)。

mp : 206-207°C。

実施例 6

<3-(2-クロロ-4-(フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) インドール (化合物(14)) の合成>

実施例 1 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルインドール (0.28g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.23g)、(4-メチルベンゼン)スルホンアミド (0.24g)、およびジアザビシクロウンデセン (0.21ml) から 3-(2-クロロ-4-(フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) インドール (0.020g) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.29(3H, s), 2.36(3H, s), 4.12(2H, s), 6.95(1H, d, J=8.1Hz), 7.30(1H, d, J=8.4Hz), 7.34-7.44(6H, m), 7.52-7.56(3H, m), 7.66(1H, s), 7.84(2H, d, J=7.7Hz), 7.97(1H, s), 11.35(1H, s), 12.09(1H, s)。

mp : 203-205°C。

実施例 7

<3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) インドール (化合物(15)) の合成>

実施例 1 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルインドール (0.28g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.23g)、(4-メチルベンゼン)スルホンアミド (0.24g)、およびジアザビシクロウンデセン (0.21ml) から 3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) インドール (0.020g) を得た。

ニルエテニル) ベンジル) - 2 - メチルインドール (0.399g) 、 N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.242) 、 (4 - メチルベンゼン) スルホンアミド (0.255g) およびジアザビシクロウンデセン (0.227g) から 3 - (2 - クロロ - 4 - (2 - フェニルエテニル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ((4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール (0.184g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.37(3H, s), 2.45(3H, s), 4.10(2H, s), 6.95(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.18-7.32(3H, m), 7.34-7.41(6H, m), 7.53(1H, d), 7.57(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.71(1H, s), 7.84(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.00(1H, s), 11.34(1H, s), 12.10(1H, s)。

mp : 207-208.5°C。

実施例 8

< 3 - (2 - クロロ - 4 - (2 - フェニルエテニル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (化合物(16)) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、 5 - カルボキシ - 3 - (2 - クロロ - 4 - (2 - フェニルエテニル) ベンジル) - 2 - メチルインドール (0.150g) 、 N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.091g) 、 1 - ペンタンスルホンアミド (0.085g) およびジアザビシクロウンデセン (0.085g) から 3 - (2 - クロロ - 4 - (2 - フェニルエテニル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (0.038g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.79(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.25(2H, m), 1.34(2H, m), 1.67(2H, m), 2.32(3H, s), 3.46(2H, m), 6.97(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.16-7.29(3H, m), 7.33-7.42(4H, m), 7.56(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.63(1H, d), 7.71(1H, s), 8.07(1H, s), 11.36(1H, s), 11.69(1H, s)。

mp : 205.5-207°C。

実施例 9

< 3 - (2 - クロロ - 4 - (2 - フェニルエチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ((4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール (化合物(17)) の合成 >

実施例8で得られた3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジ

ル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(0.098g)、酢酸(4ml)、および酢酸エチル(10ml)の混合物に、窒素雰囲気下で二酸化白金(0.010g)を加えた。水素置換し、室温で90分間攪拌した。固体をろ別し、濾液を濃縮して得られた残さをメタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(0.068g)を白色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, δ ppm) : 2.27(3H, s), 2.36(3H, s), 2.81(4H, s), 4.04(2H, s), 6.83(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.00-7.32(8H, m), 7.40(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.85(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.97(1H, s), 11.31(1H, s), 12.09(1H, s)。

Mass(FAB+) : m/e 557(M+1)。

mp : 207-208°C。

実施例10

<3-(2-クロロ-4-(ベンジルオキシ)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(化合物(18))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(ベンジルオキシ)ベンジル)-2-メチルインドール(0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.320g)、(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(0.330g)およびジアザビシクロウンデセン(0.300g)から3-(2-クロロ-4-(ベンジルオキシ)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(0.120g)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, δ ppm) : 2.28(3H, s), 2.36(3H, s), 4.00(2H, s), 5.06(2H, s), 6.82(2H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.11(1H, s), 7.27-7.42(9H, m), 7.52(1H, dd, $J=8.6$ and 1.7Hz), 7.84(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.96(1H, s), 11.29(1H, s), 12.10(1H, brs)。

mp : 173-174°C。

実施例1 1

＜3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(化合物(19))の合成＞

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチルインドール(0.180g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.200g)、(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(0.220g)およびジアザビシクロウンデセン(0.190g)から3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(0.180g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.94-1.03(2H, m), 1.09-1.27(3H, m), 1.58-1.78(6H, m), 2.27(3H, s), 2.37(3H, s), 3.72(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.99(2H, s), 6.73(1H, dd, $J=8.6$ and 2.6Hz), 6.80(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.39(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.84(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.96(1H, s), 11.28(1H, s), 12.10(1H, brs)。

mp : 167-168°C。

IR (Nujol) : 1683cm⁻¹。

実施例1 2

＜3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-(5-クロロ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-2-メチルインドール(化合物(20))の合成＞

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルインドール(0.200g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.130g)、5-クロロチオフェン-2-スルホンアミド(0.130g)およびジアザビシクロウンデセン(0.120g)から3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-(5-クロロ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-2-メチルインドール(0.170g)を淡黄色粉体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.32(3H, s), 4.13(2H, s), 6.97(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

, 7.12-7.64(10H, m), 7.73(1H, d, J=1.9Hz), 8.00 (1H, s), 11.30(1H, brs), 12.50(1H, brs)。

mp : 200-201°C。

IR (Nujol) : 1678cm⁻¹。

実施例13

<3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-(5-ブロモ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-2-メチルインドール(化合物(21))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルインドール(0.270g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.170g)、(5-ブロモチオフェン-2-イル)スルホンアミド(0.250g)およびジアザビシクロウンデセン(0.160g)から5-(5-ブロモ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルインドール(0.390g)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.33(3H, s), 4.14 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=8.1Hz), 7.33-7.37(3H, m), 7.41-7.48(3H, m), 7.58-7.65(4H, m), 7.74(1H, d, J=1.8Hz), 8.05(1H, s), 11.40(1H, s), 12.50(1H, brs)。

mp : 198-200°C。

IR (Nujol) : 1674cm⁻¹。

実施例14

<3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-(4-ペンチスルホニルカルバモイル)インドール(化合物(22))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルインドール(0.200g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.172g)、4-ペンテンスルホンアミド(0.159g)およびジアザビシクロウンデセン(0.162g)から3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(4-ペンチスルホニルカルバモイル)インドール(0.105g)を結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 1.72-1.80(2H, m), 2.09-2.15(2H, m), 2.34(3H, s)

), 3.47(2H, t, J=7.8Hz), 4.15(2H, s), 4.94(1H, d, J=9.9Hz), 4.99(1H, d, J=17.1Hz), 5.68-5.79(1H, m), 7.00(1H, d, J=8.0Hz), 7.37(2H, m), 7.39-7.50(3H, m), 7.63(3H, m), 7.74(1H, s), 8.09(1H, m), 11.39(1H, s), 11.73(1H, brs)。

mp : 131-137°C。

実施例15

<3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-5-((5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール(化合物(23))の合成>

実施例1の方法に従い、3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール(0.210g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.130g)、5-クロロ-2-チオフェンスルホンアミド(0.130g)およびジアザビシクロウンデセン(0.120g)から3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-5-((5-クロロ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-2-メチルインドール(0.180g)を淡褐色粉体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.31(3H, s), 4.36(2H, s), 7.10(1H, d, J=8.6Hz), 7.23(1H, d, J=4.1Hz), 7.34(1H, d, J=8.6Hz), 7.53-7.60(2H, m), 7.65-7.69(2H, m), 7.78(1H, d, J=8.5Hz), 7.89(1H, d, J=8.1Hz), 8.05(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.6Hz), 11.40(1H, brs), 12.50(1H, brs)。

mp : 216-218°C。

IR (Nujol) : 1672cm⁻¹。

実施例16

<3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-5-((5-ブロモ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-2-メチルインドール(化合物(24))の合成>

実施例1の方法に従い、3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール(0.220g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.150g)、5-ブロモ-2-チオフェンスルホンアミド(0.220g)およびジアザビシクロウンデセン(0.140g)から3-((1-ブロモナフタ

ン-2-イル)メチル) -5- ((5-ブロモ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル) -2-メチルインドール (0.230g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, δ ppm) : 2.31(3H, s), 4.37(2H, s), 7.10(1H, d, J=8.5Hz), 7.32-7.36(2H, m), 7.55(1H, t, J=7.4Hz), 7.59(1H, d, J=8.6Hz), 7.63(1H, d, J=4.0Hz), 7.67(1H, t, J=7.7Hz), 7.78(1H, d, J=8.5Hz), 7.89(1H, d, J=8.1Hz), 8.07(1H, s), 8.27(1H, d, J=8.6Hz), 11.41(1H, brs), 12.47(1H, brs)。

mp : 225.5-226.5°C。

IR (Nujol) : 1674cm⁻¹。

実施例17

<3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(化合物(25))の合成>

実施例1の方法に従い、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール(0.390g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.290g)、(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(0.300g)およびジアザビシクロウンデセン(0.270g)から3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(0.440g)を淡赤色粉体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, δ ppm) : 2.27(3H, s), 2.36(3H, s), 4.04(2H, s), 6.84(1H, d, J=8.3Hz), 7.28(1H, d, J=8.6Hz), 7.35-7.40(3H, m), 7.54(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, d, J=1.9Hz), 7.83(2H, d, J=8.2Hz), 7.94(1H, s), 11.31(1H, s), 12.10(1H, brs)。

mp : 226-228°C。

IR (Nujol) : 1682cm⁻¹。

実施例18

<3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(化合物(26))の合成>

実施例1の方法に従い、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール(0.390g)、N, N'-カルボニルジイミダゾ

ル (0.290g) 、 (4-ビニルベンゼン) スルホンアミド (0.320g) およびジアザビシクロウンデセン (0.270g) から 3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール (0.190g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.28(3H, s), 4.05(2H, s), 5.46(1H, d, $J=10.9\text{Hz}$), 6.01(1H, d, $J=17.7\text{Hz}$), 6.78-6.86(2H, m), 7.31(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.37(1H, dd, $J=8.4$ and 1.6Hz), 7.54(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.69(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.92(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.97(1H, s), 11.37(1H, s), 12.16(1H, brs)。

mp : 215°C (分解)。

IR (Nujol) : 1679cm^{-1} 。

実施例 19

<3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((2-フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル) インドール (化合物(27)) の合成>

実施例 1 の方法に従い、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール (0.390g) 、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.290g) 、(2-フェニルエテニル) スルホンアミド (0.320g) およびジアザビシクロウンデセン (0.270g) から 3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((2-フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル) インドール (0.300g) を淡赤色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.28(3H, s), 4.05(2H, s), 6.83(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.37(1H, dd, $J=8.3$ and 2.0Hz), 7.41-7.47(3H, m), 7.48(1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.58-7.64(2H, m), 7.71(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.73-7.76(2H, m), 8.04(1H, s), 11.37(1H, s), 11.86(1H, brs)。

mp : 204.5-205.5°C。

IR (Nujol) : 1674cm^{-1} 。

実施例 20

<3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((1-ペンテノン) スルホニルカルバモイル) インドール (化合物(28)) の合成>

実施例1の方法に従い、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-5-カル

ボキシ-2-メチルインドール(0.390g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.290g)、(1-ペンテン)スルホンアミド(0.270g)およびジアザビシクロウンデセン(0.270g)から3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンテン)スルホニルカルバモイル)インドール(0.050g)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.86(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.40-1.47(2H, m), 2.21(2H, quartet, $J=6.6\text{Hz}$), 2.29(3H, s), 4.05(2H, s), 6.76(1H, s), 6.84(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.37(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.41-7.51(1H, m), 7.60(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.99(1H, s), 11.34(1H, s), 11.73(1H, brs)。

mp : 163-164°C。

IR (Nujol) : 1680cm^{-1} 。

実施例2 1

<3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-5-(5-ブロモ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-2-メチルインドール(化合物(29))の合成>

実施例1の方法に従い、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール(0.270g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.170g)、5-ブロモ-2-チオフェンスルホンアミド(0.250g)およびジアザビシクロウンデセン(0.160g)から3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-5-(5-ブロモ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-2-メチルインドール(0.230g)を淡赤色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.28(3H, s), 4.06(2H, s), 6.84(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 7.38(1H, dd, $J=8.4$ and 2.0Hz), 7.59(1H, dd, $J=8.6$ and 1.7Hz), 7.65(1H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.99(1H, s), 11.41(1H, s), 12.50(1H, brs)。

mp : 234-235°C。

IR (Nujol) : 1689cm^{-1} 。

実施例2 2

<3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(4-ペンテンスルホニルカルバモイル)インドール(化合物(30))の合成>

実施例1の方法に従い、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール(0.200g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.171g)、4-ペンテンスルホンアミド(0.160g)およびジアザビシクロウンデセン(0.158g)から3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(4-ペンテンスルホニルカルバモイル)インドール(0.032g)を結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 1.73-1.81(2H, m), 2.11-2.16(2H, m), 2.30(3H, s), 3.47(2H, m), 4.06(2H, s), 4.99(2H, m), 5.70-5.99(1H, m), 6.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.34(1H, d, J=8.5Hz), 7.38(1H, d, J=8.2Hz), 7.63(1H, d, J=8.3Hz), 7.72(1H, s), 8.03(1H, s), 11.38(1H, brs), 11.71(1H, brs)。

mp : 145-150°C。

実施例2 3

<5-((5-クロロ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(化合物(31))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.330g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.240g)、5-クロロ-2-チオフェンスルホンアミド(0.300g)およびジアザビシクロウンデセン(0.230g)から5-((5-クロロ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.450g)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.29(3H, s), 4.07(2H, s), 6.91(1H, d, J=8.4Hz), 7.23-7.27(2H, m), 7.34(1H, d, J=8.5Hz), 7.58-7.61(2H, m), 7.69(1H, d, J=4.1Hz), 7.99(1H, s), 11.40(1H, s), 12.48(1H, brs)。

mp : 212-214°C。

IR (Nujol) : 1688cm⁻¹。

実施例2 4

<5-((5-ブロモ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-3-(2

, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(化合物(32))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.330g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.240g)、5-ブロモ-2-チオフェンスルホンアミド(0.360g)およびジアザビシクロウンデセン(0.230g)から5-((5-ブロモ-2-チオフェンスルホニル)カルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.460g)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.91(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=8.4$ and 2.2Hz), 7.34(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.59(1H, dd, $J=8.6$ and 1.6Hz), 7.61(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.65(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 8.00(1H, s), 11.41(1H, s), 12.48(1H, brs)。

mp : 231-233°C。

IR (Nujol) : 1688cm⁻¹。

実施例2 5

<3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール(化合物(33))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルインドール(0.200g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.177g)、1-ペンタンスルホンアミド(0.166g)およびジアザビシクロウンデセン(0.166g)から3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール(0.225g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.79(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.25(2H, m), 1.34(2H, m), 1.66(2H, m), 2.31(3H, s), 3.47(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.18(2H, s), 7.11(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.86(1H, s), 8.04(1H, s), 11.43(1H, s), 11.92(1H, brs)。

mp : 146-150°C。

実施例2 6

<3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インドール(化合物(34))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルインドール(0.200g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.177g)、p-トルエンスルホンアミド(0.187g)およびジアザビシクロウンデセン(0.166g)から3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インドール(0.220g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta \text{ ppm})$: 2.29(3H, s), 2.37(3H, s), 4.17(2H, s), 7.09(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.39(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.55(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.84(3H, m), 7.98(1H, s), 11.41(1H, s), 12.12(1H, brs)。

mp : 247-250°C。

実施例2 7

<3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((5-クロロチオフェン-2-スルホニル)カルバモイル)インドール(化合物(35))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルインドール(0.368g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.243g)、5-クロロチオフェン-2-スルホンアミド(0.297g)およびジアザビシクロウンデセン(0.228g)から3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-(5-クロロチオフェン-2-スルホニル)カルバモイル)インドール(0.295g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta \text{ ppm})$: 2.30(3H, s), 4.18(2H, s), 7.09(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.25(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.86(1H, s), 8.00(1H, s), 11.44(1H, s), 12.51(1H, brs)。

IR : 1696cm^{-1} 。

mp : 228-230°C。

実施例28

<3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((5-ブロモチオフェン-2-スルホニル)カルバモイル)インドール(化合物(36))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルインドール(0.368g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.243g)、5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミド(0.363g)およびジアザビシクロウンデセン(0.228g)から3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((5-ブロモチオフェン-2-スルホニル)カルバモイル)インドール(0.425g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6, \delta \text{ ppm})$: 2.30(3H, s), 4.18(2H, s), 7.09(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.35(2H, m), 7.55(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.60(1H, dd, $J=1.6$ and 8.6Hz), 7.64(1H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 7.86(1H, s), 8.01(1H, s), 11.44(1H, s), 12.45(1H, brs)

IR : 1691cm^{-1} 。

mp : 247-249°C。

実施例29

<3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(化合物(37))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルインドール(0.368g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.243g)、(4-ビニルベンゼン)スルホンアミド(0.275g)およびジアザビシクロウンデセン(0.228g)から3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(0.420g)を淡黄褐色の結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6, \delta \text{ ppm})$: 2.29(3H, s), 4.17(2H, s), 5.45(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$

), 6.00(1H, d, J=17.6Hz), 6.81(1H, dd, J=17.6 and 11.0Hz), 7.09(1H, d, J=8.1Hz), 7.32(1H, d, J=8.5Hz), 7.55(2H, m), 7.68(2H, d, J=8.4Hz), 7.86(1H, s), 7.92(2H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, s), 11.40(1H, s), 12.15(1H, brs)。

IR : 1681cm⁻¹。

mp : 185-188°C。

実施例30

＜3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-(β -スチレンスルホニルカルバモイル)インドール(化合物(38))の合成＞

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルインドール(0.368g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.243g)、 β -スチレンスルホンアミド(0.275g)およびジアザビシクロウンデセン(0.228g)から3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-(β -スチレンスルホニルカルバモイル)インドール(0.215g)を淡黄褐色の結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.30(3H, s), 4.18(2H, s), 7.09(1H, d, J=8.0Hz), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.44(3H, m), 7.48(1H, d, J=15.6Hz), 7.55(1H, d, J=8.0Hz), 7.61(1H, d, J=15.8Hz), 7.63(1H, m), 7.75(2H, d, J=6.5Hz), 7.87(1H, s), 8.06(1H, s), 11.41(1H, s), 11.96(1H, brs)。

IR : 1688cm⁻¹。

mp : 219-224°C。

実施例31

＜3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-ペンテン)スルホニルカルバモイル)インドール(化合物(39))の合成＞

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルインドール(0.368g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.243g)、4-ペンテンスルホンアミド(0.224g)およびジアザビシクロウンデセン(0.228g)から3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-ペンテン)スルホニルカルバ

モイル) インドール (0.105g) を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.85(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.43(2H, m), 2.22(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 2.30(3H, s), 4.18(2H, s), 6.75(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.82(1H, m), 7.09(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.86(1H, s), 8.02(1H, s), 11.41(1H, s), 11.76(1H, brs).
 IR : 1674cm^{-1} .

mp : 90-93°C。

実施例 3 2

<3-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール(化合物(40))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチルインドール(0.179g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.143g)、1-ペンタンスルホンアミド(0.134g)およびジアゼビシクロウンデセン(0.133g)から3-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール(0.094g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.80(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.26(2H, m), 1.34(2H, m), 1.67(2H, m), 2.31(3H, s), 3.47(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.11(2H, s), 5.04(2H, s), 6.90-6.98(4H, m), 7.26(3H, m), 7.34(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.53(1H, s), 7.62(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.05(1H, s), 11.36(1H, s), 11.68(1H, s)。

mp : 151-153°C。

実施例 3 3

<3-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インドール(化合物(41))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチルインドール(0.179g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.143g)、p-トルエンスルホンアミド(0.151g)およびジアゼビシクロウンデセン(0.133g)から3-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インドール(0.094g)を白色結晶として得た。

チル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール (0.132g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.89(3H, s), 2.36(3H, s), 4.09(2H, s), 5.04(2H, s), 6.91-6.98(4H, m), 7.22-7.31(4H, m), 7.39(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.53(2H, m), 7.85(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.99(1H, s), 11.34(1H, s), 12.09(1H, brs)。

mp : 170-172°C。

実施例 3 4

<3 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルオキシメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (化合物(42)) の合成>

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルオキシメチル) ベンジル) - 2 - メチルインドール (0.280g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.220g)、1 - ペンタンスルホンアミド (0.205g) およびジアザビシクロウンデセン (0.205g) から 3 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルオキシメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (0.155 g) を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.81(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.13-1.40(9H, m), 1.45(1H, m), 1.65(4H, m), 1.83(2H, m), 2.30(3H, s), 3.47(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.09(2H, s), 4.42(2H, s), 4.53(1H, m), 6.92(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.38(1H, s), 7.63(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.05(1H, s), 11.34(1H, s), 11.68(1H, brs)。

実施例 3 5

<3 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルオキシメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール (化合物(43)) の合成>

実施例 1 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルオキシメチル) ベンジル) - 2 - メチルインドール (0.280g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.220g)、p - トルエンスルホンアミド (0.233g) およびジアザビシクロウンデセン (0.205g) から 3 - (2 - クロロ - 4 - (シ

クロヘキシルオキシメチル)ベンジル) -2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インドール(0.140g)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.15-1.30(5H, m), 1.46(1H, m), 1.64(2H, m), 1.83(2H, m), 2.28(3H, s), 2.37(3H, s), 4.07(2H, s), 4.42(2H, s), 5.53(1H, m), 6.89(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.09(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.37(1H, s), 7.40(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.85(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.98(1H, s), 11.32(1H, s), 12.09(1H, s)。

mp : 178.8-180.9°C。

実施例3 6

<3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インドール(化合物(44))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2-メチルインドール(0.190g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.162g)、p-トルエンスルホンアミド(0.171g)およびジアザビシクロウンデセン(0.152g)から3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インドール(0.145g)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.27(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.28(3H, s), 2.37(3H, s), 3.97(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.00(2H, s), 6.73(1H, dd, $J=8.6$ and 2.5Hz), 6.82(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.40(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.52(1H, dd, $J=8.5$ and 1.7Hz), 7.85(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.97(1H, s), 11.30(1H, s), 12.09(1H, s)。

mp : 161.9-163.3°C。

実施例3 7

<3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタスルホニルカルバモイル)インドール(化合物(45))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2-メチルインドール(0.190g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.162g)、1-ペンタスルホンアミド(0.151g)およびジアザビシクロ

ウンデセン (0.152g) から 3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (0.090g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, δ ppm) : 0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.27(5H, m), 1.35(2H, m), 1.67(2H, m), 2.29(3H, s), 3.47(2H, t, J=7.7Hz), 3.97(2H, q, J=6.9Hz), 4.02(2H, s), 6.74(1H, dd, J=8.6 and 2.0Hz), 6.84(1H, d, J=8.6Hz), 7.00(1H, d, J=2.0Hz), 7.33(1H, d, J=8.5Hz), 7.61(1H, d, J=8.5Hz), 8.04(1H, s), 11.32(1H, s), 11.68(1H, s)。

mp : 103.0-105.5°C。

実施例 3 8

<3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール (化合物(46)) の合成>

実施例 1 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチルインドール (0.115g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.073g)、p-トルエンスルホンアミド (0.077g) およびジアザビシクロウンデセン (0.069g) から 3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル) インドール (0.045g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, δ ppm) : 2.30(3H, s), 2.35(3H, s), 4.10(2H, s), 6.95(1H, d, J=8.1Hz), 7.12(1H, dd, J=3.7 and 5.0Hz), 7.30(1H, d, J=8.5Hz), 7.37(2H, d, J=8.2Hz), 7.44(1H, dd, J=1.8 and 8.1Hz), 7.51-7.56(3H, m), 7.73(1H, d, J=1.9Hz), 7.84(2H, d, J=8.3Hz), 8.00(1H, s), 11.34(1H, s), 12.12(1H, brs)。

mp : 236.5-242.0°C。

実施例 3 9

<3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (化合物(47)) の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチルインドール(0.160g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.102g)、1-ペンタンスルホンアミド(0.095g)およびジアザビシクロウンデセン(0.096g)から3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール(0.067g)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.79(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.24(2H, m), 1.33(2H, m), 1.66(2H, m), 2.32(3H, s), 3.46(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.12(2H, s), 6.97(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.11(1H, dd, $J=4.0$ and 4.9Hz), 7.35(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.44(1H, dd, $J=1.8$ and 8.0Hz), 7.52(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.63(1H, dd, $J=1.5$ and 8.5Hz), 7.73(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.07(1H, s), 11.37(1H, s), 11.69(1H, brs)。

mp : 184.4-185.1°C。

実施例4 0

＜3-(2-クロロ-4-(フラン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール(化合物(48))の合成＞

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(フラン-2-イル)ベンジル)-2-メチルインドール(0.250g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.162g)、1-ペンタンスルホンアミド(0.151g)およびジアザビシクロウンデセン(0.152g)から3-(2-クロロ-4-(フラン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール(0.170g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.79(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.24(2H, m), 1.33(2H, m), 1.65(2H, m), 2.32(3H, s), 3.45(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.12(2H, s), 6.57(1H, m), 6.97(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.72(1H, s), 7.76(1H, s), 8.06(1H, s), 11.35(1H, s), 11.70(1H, brs)。

mp : 162.1-163.8°C。

IR : 1652cm^{-1} 。

実施例4 1

<3-(2-クロロ-4-(フラン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インドール(化合物(49))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(フラン-2-イル)ベンジル)-2-メチルインドール(0.250g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.162g)、p-トルエンスルホンアミド(0.171g)およびジアザビシクロウンデセン(0.152g)から3-(2-クロロ-4-(フラン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インドール(0.260g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.30(3H, s), 2.35(3H, s), 4.10(2H, s), 6.58(1H, m), 6.98(2H, m), 7.30(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.38(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.73(1H, s), 7.77(1H, s), 7.84(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.00(1H, s), 11.34(1H, s), 12.12(1H, brs)。

mp : 232.7-234.1°C。

IR : 1679cm^{-1} 。

実施例4 2

<3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インドールおよび3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インドール(化合物(50))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-((2-クロロ-4-(1-ヘキセン-2-イル)ベンジル)-2-メチルインドールを含む5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-2-メチルインドール(0.100g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.064g)、p-トルエンスルホンアミド(0.067g)およびジアザビシクロウンデセン(0.060g)から、3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インドールと3-(2-

—クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルカルバモイル)インドールの混合物(0.067g、存在比=約2/8)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.87(3H, m), 1.28-1.61(4H, m), 1.91-2.14(2H, m), 2.28(3H, s), 2.37(3H, s), 4.08(2H, m), 5.05-5.48(1H, m), 5.80/6.30(1H, m), 6.80-7.00(1H, m), 7.17-7.26(1H, m), 7.29(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.39(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.42-7.48(1H, m), 7.53(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.85(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.98(1H, s), 11.31(1H, s), 12.10(1H, brs)。

mp : 173-183°C。

IR : 1659 cm^{-1} 。

実施例4 3

<3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドールおよび3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール(化合物(51))の合成>

実施例1の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-2-イル)ベンジル)-2-メチルインドールを含む5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-2-メチルインドール(0.100g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.064g)、1-ペンタンスルホンアミド(0.060g)およびジアザビシクロウンデセン(0.060g)から、3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドールと3-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドールの混合物(0.062g、存在比=約2/8)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.78-0.91(6H, m), 1.20-1.61(8H, m), 1.66(2H, m), 1.91-2.45(2H, m), 2.30(3H, m), 3.47(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.07(2H, m), 5.05-5.82(1H, m), 6.28-6.99(2H, m), 7.16-7.29(1H, m), 7.34(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.42-7.63(2H, m), 8.05(1H, m), 11.33(1H, s), 11.68(1H, s)。

mp : 84-85°C。

IR : 1666cm⁻¹。

【0039】

＜試験例；db/dbマウスを用いた血糖降下作用＞

試験化合物

3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-5-((5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール (化合物(23))

使用動物

C57BL/KsJ-db^m db+/db+, C57BL/KsJ-db^m +m/+m (Jackson Laboratory) の5週齢の雌性マウスを購入し、2~3週間の馴化期間の後実験に用いた。

薬物調製

乳鉢を用いて検体を粉末餌 (CE-2、日本クレア) に混合した。混合比は0.01%の割合とした。群毎に2回/週給餌し、給餌量と残餌量を記録してその差から摂餌量を算出した。

試験スケジュール

雌性db/dbマウスを体重、血糖値、血漿中トリグリセライド濃度に基づいて群分けした後、14日間薬物の混餌投与を行なった (実験期間は8週齢~10週齢)。7日目と14日目の午前中に、ヘパリン処理を施したガラスキャピラリーチューブ (Chase Heparinized Capillary Tubes) を用いて眼窩静脈叢より採血し、遠心分離により血漿画分を得た。測定項目は0日目と14日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度、血漿インスリン濃度、7日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度とした。又、0、7、14日目に体重を測定した。最終採血後、CO₂ガスにより屠殺した。

測定法

血糖値の測定には10~15μlの血漿を用い、グルコース酸化酵素法 (グルコースCII-テストワコー、和光純薬) により測定した。血漿中トリグリセライド濃度の測定には10~15μlの血漿を用い、GPO-p-クロロフェノール法 (トリグリセライドG-テストワコー) またはGPO-DAOS法 (トリグリセライドE-テストワ

コ-）により測定した。上記の測定は採血後速やかに行なった。血漿インスリン濃度の測定には $20\mu l$ の血漿（-20°Cで保存可能）を用い、抗体法（ファデセフインスリンRIAキット、カビファルマシア）により測定した。

結果

db/db マウスの対照群と、 $+/+$ マウスの血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の差を100%として、被験薬剤投与群の血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の降下率（%）を求めた。結果は、 3.2mg/kg を投与した場合、血糖降下作用が19%、TG濃度降下作用が9%であった。

【0040】

【発明の効果】

新規なインドール誘導体または医薬として許容されるその塩を提供した。これらの化合物または医薬として許容されるその塩は、血糖降下活性またはPDE5阻害作用を有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症等）、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症等）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスボリン等により誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮性動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、縁内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンス等）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壞死、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症等）、腎炎、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患及びエイズ等の慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲

不振等による進行性の体重減少)、肺炎、もしくはPTCA後の再狭窄等の治療剤として有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】

化合物(9)～(11)の化学式を示す図である。

【図2】

化合物(12)～(14)の化学式を示す図である。

【図3】

化合物(15)～(17)の化学式を示す図である。

【図4】

化合物(18)～(20)の化学式を示す図である。

【図5】

化合物(21)～(23)の化学式を示す図である。

【図6】

化合物(24)～(26)の化学式を示す図である。

【図7】

化合物(27)～(29)の化学式を示す図である。

【図8】

化合物(30)～(32)の化学式を示す図である。

【図9】

化合物(33)～(35)の化学式を示す図である。

【図10】

化合物(36)～(38)の化学式を示す図である。

【図11】

化合物(39)～(41)の化学式を示す図である。

【図12】

化合物(42)～(44)の化学式を示す図である。

【図13】

化合物(45)～(47)の化学式を示す図である。

【図14】

化合物(48)～(50)の化学式を示す図である。

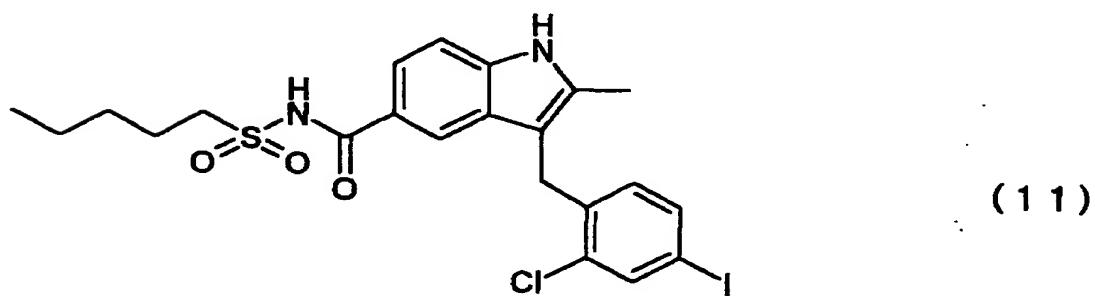
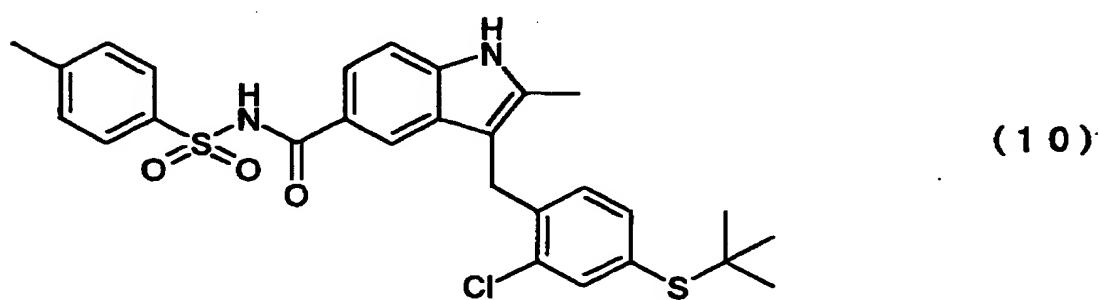
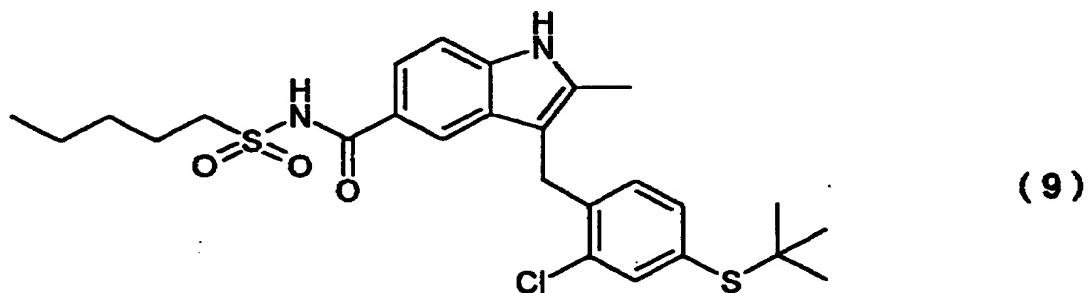
【図15】

化合物(51)の化学式を示す図である。

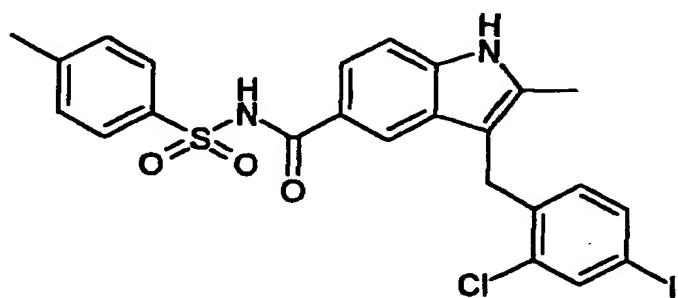
【書類名】

図面

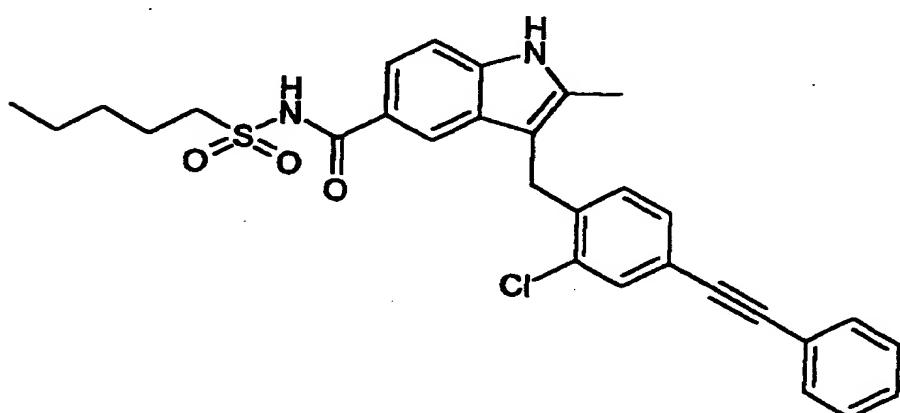
【図1】



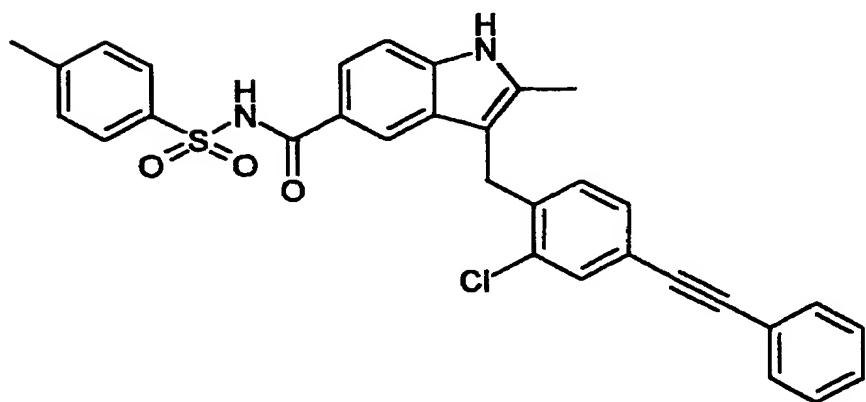
【図2】



(12)

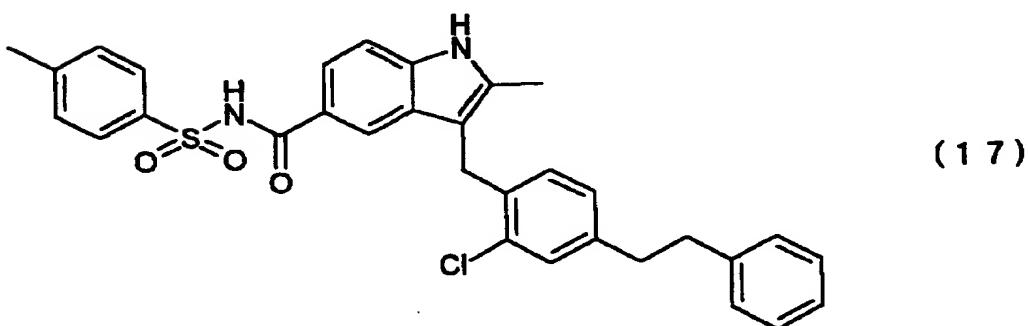
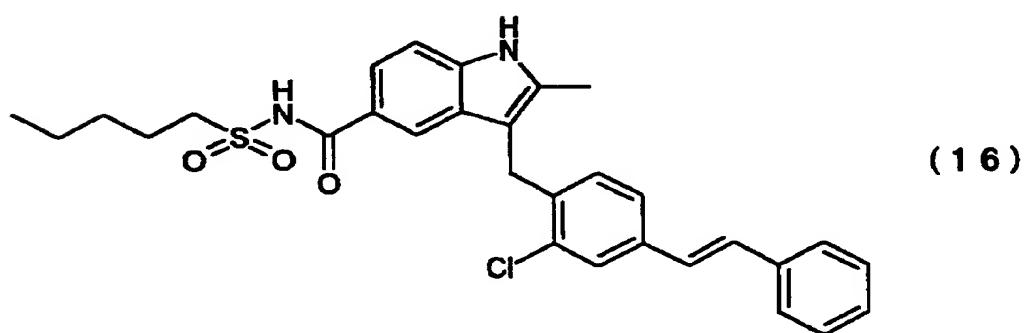
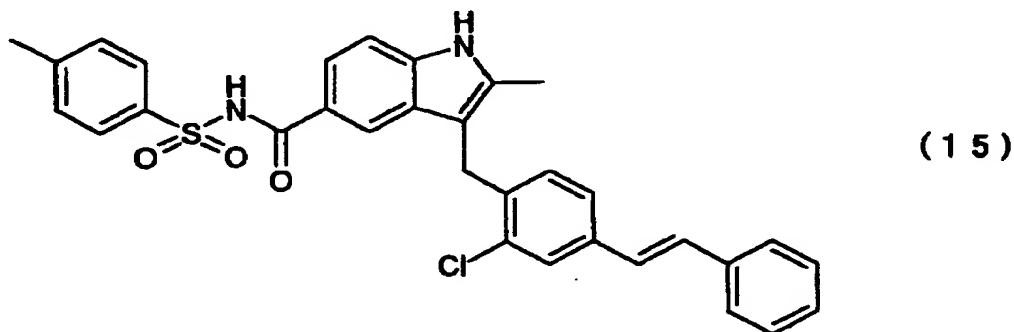


(13)

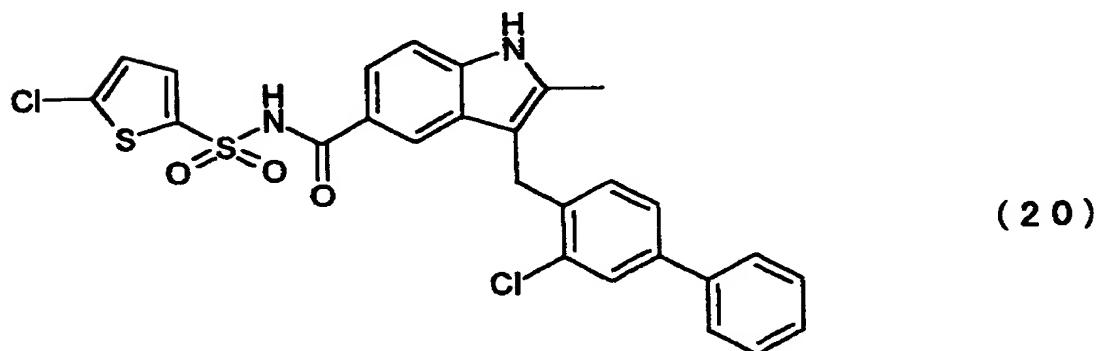
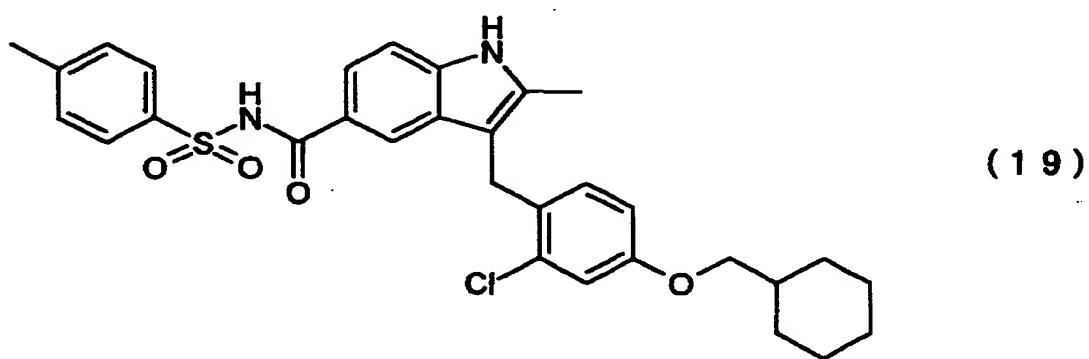
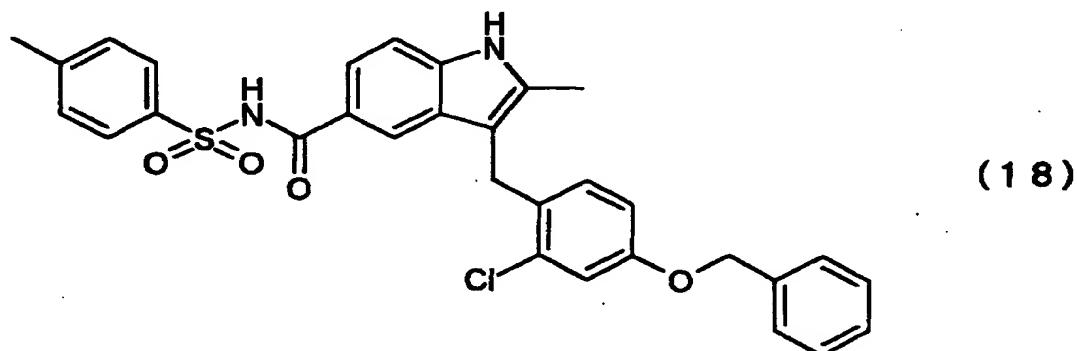


(14)

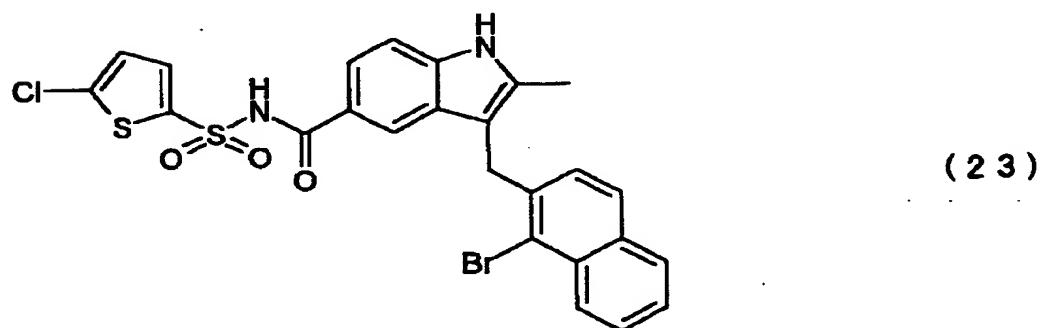
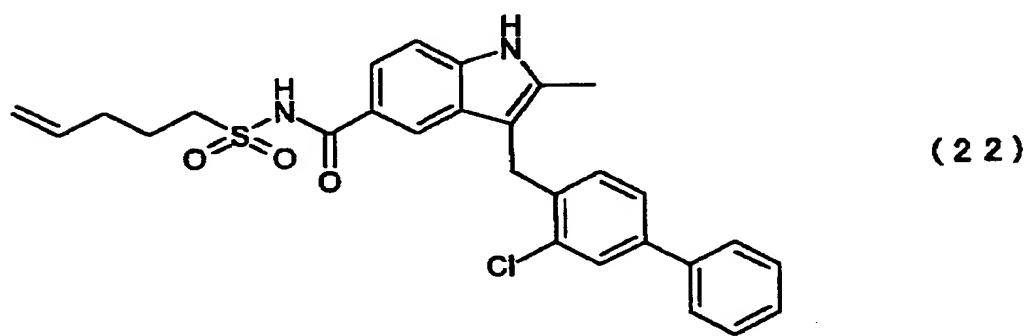
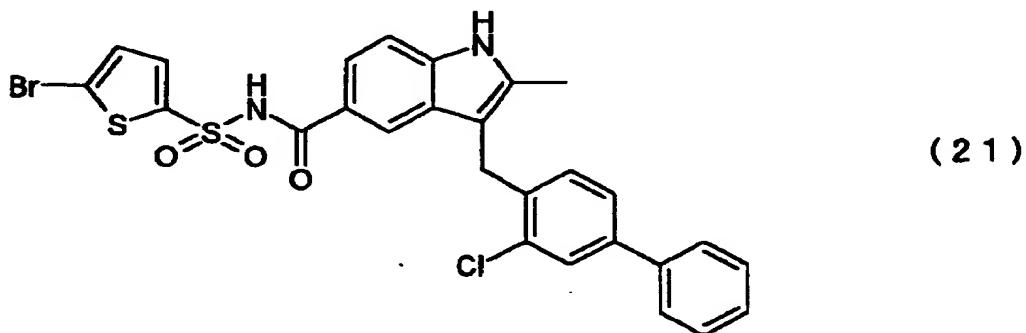
【図3】



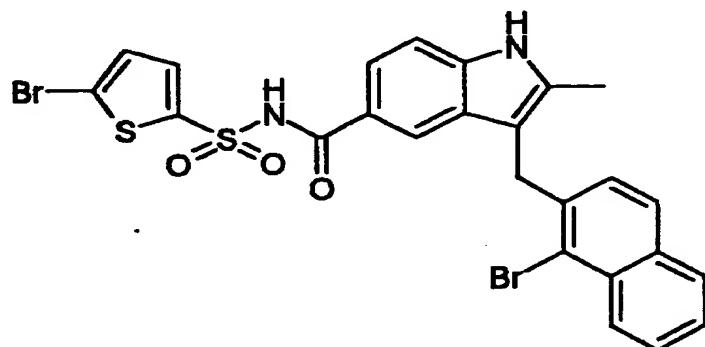
【図4】



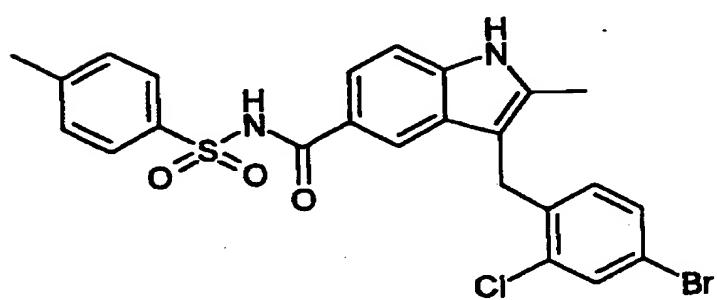
【図5】



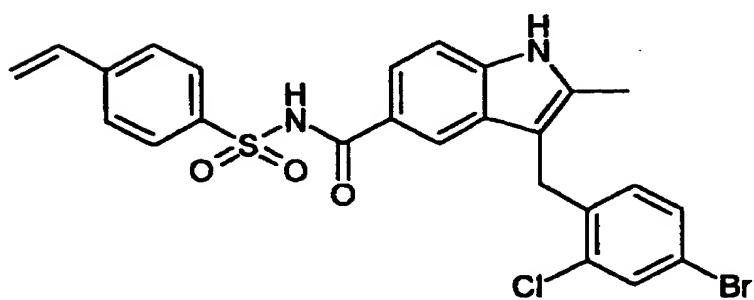
【図6】



(24)

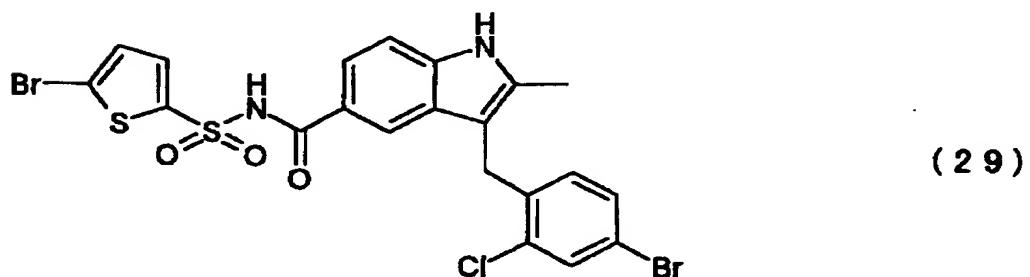
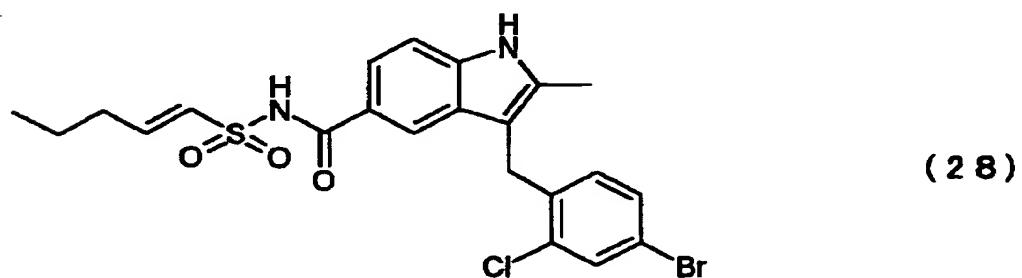


(25)

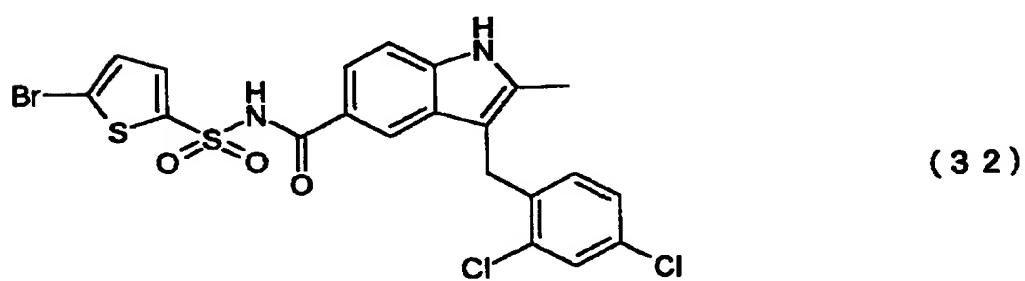
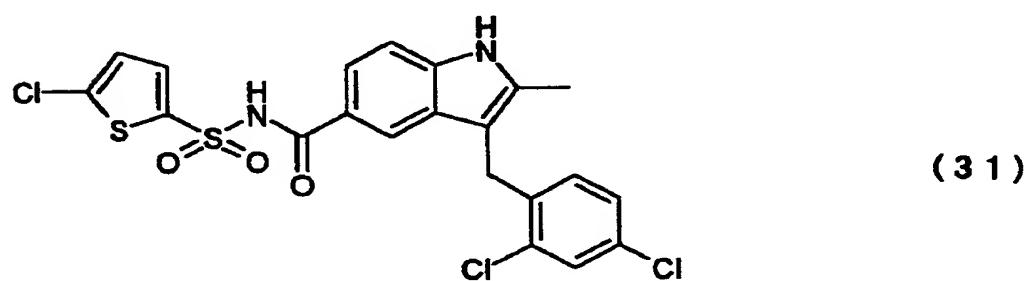
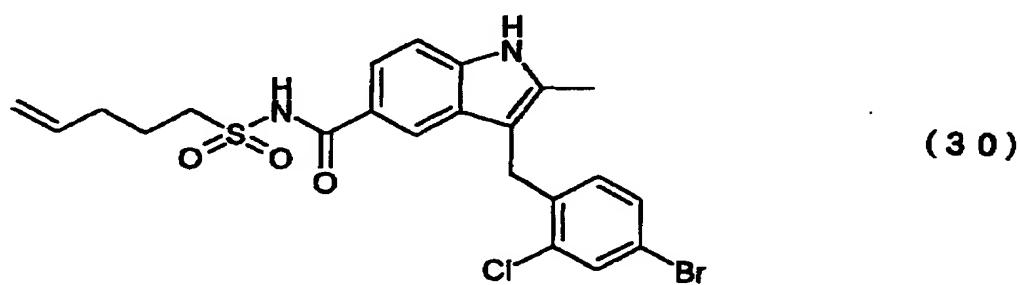


(26)

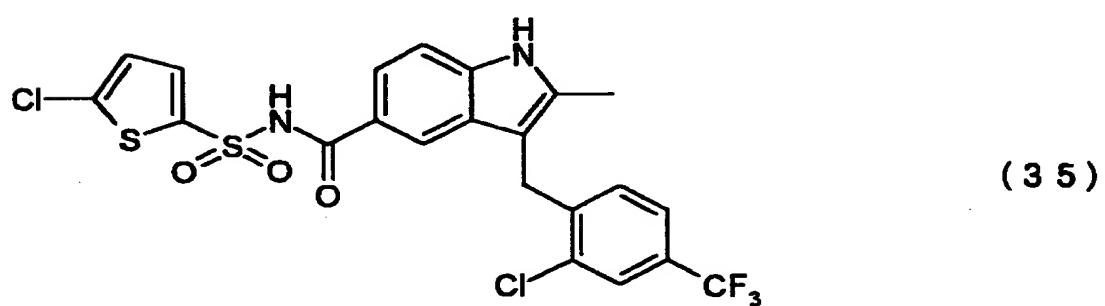
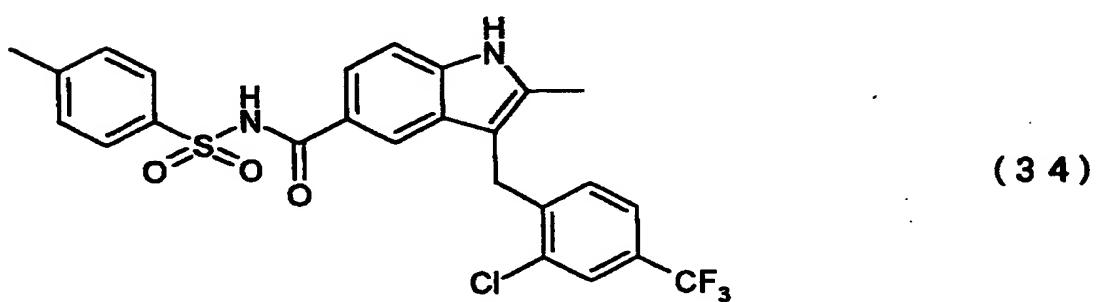
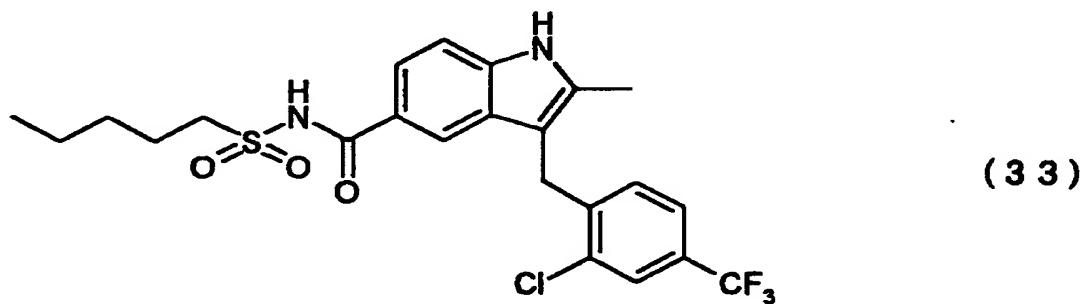
【図7】



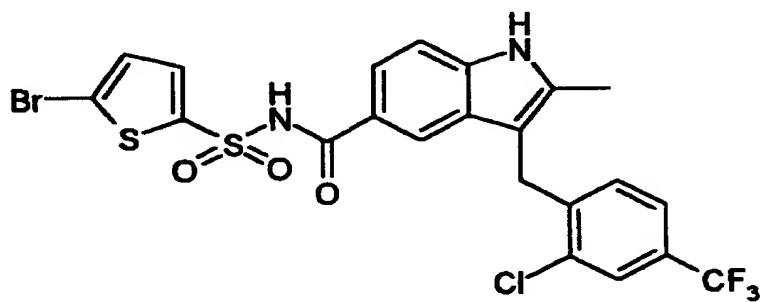
【図8】



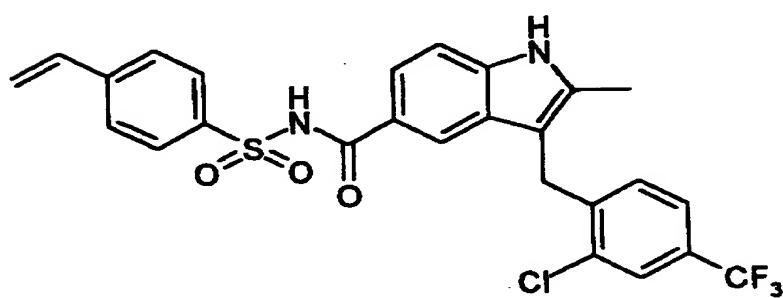
【図9】



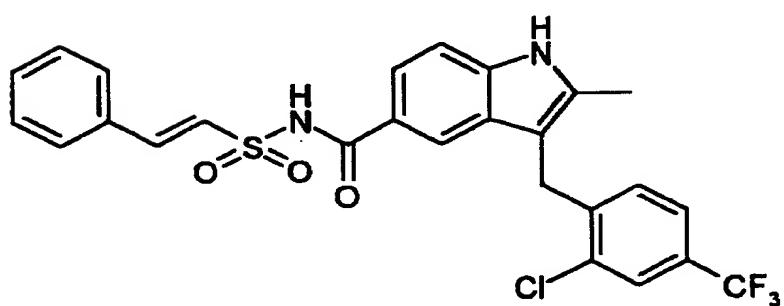
【図10】



(36)

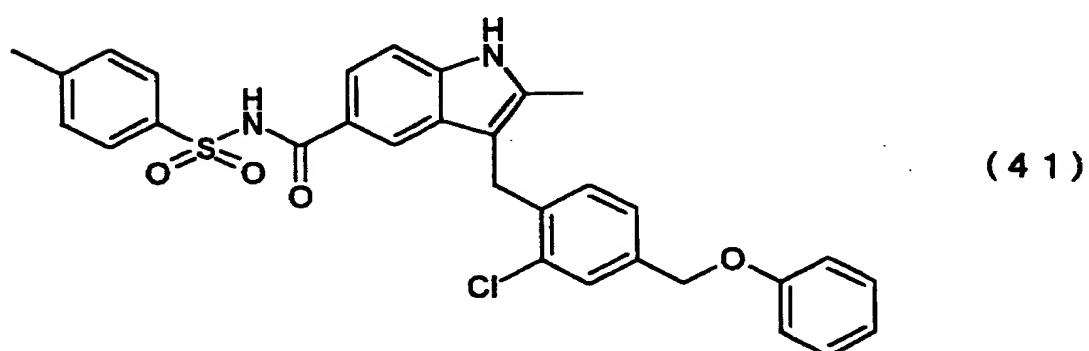
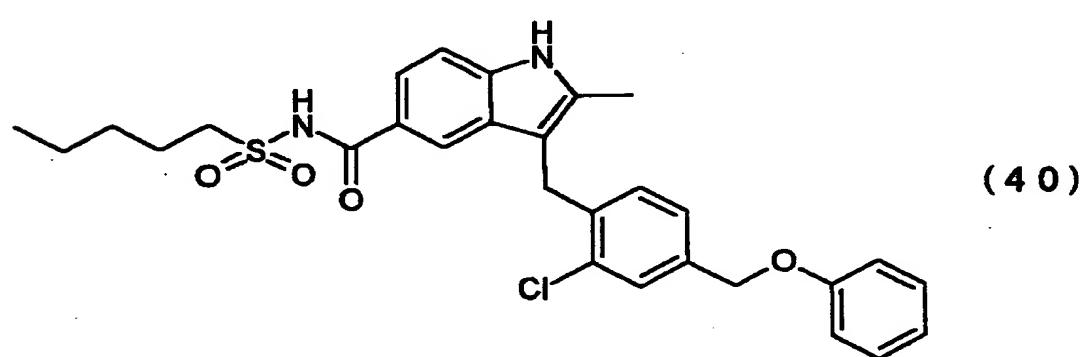
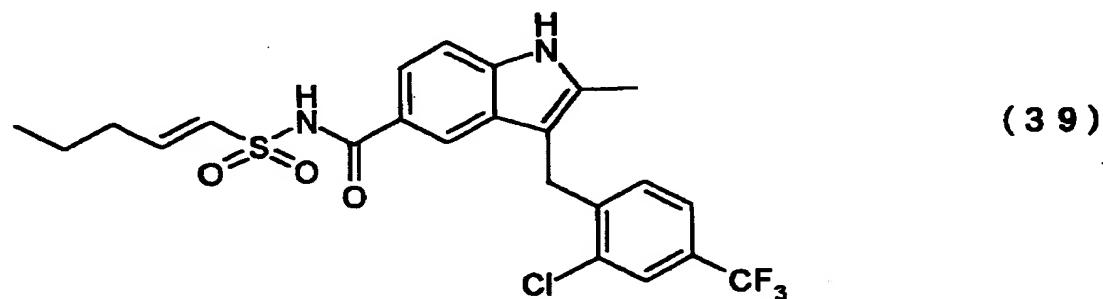


(37)

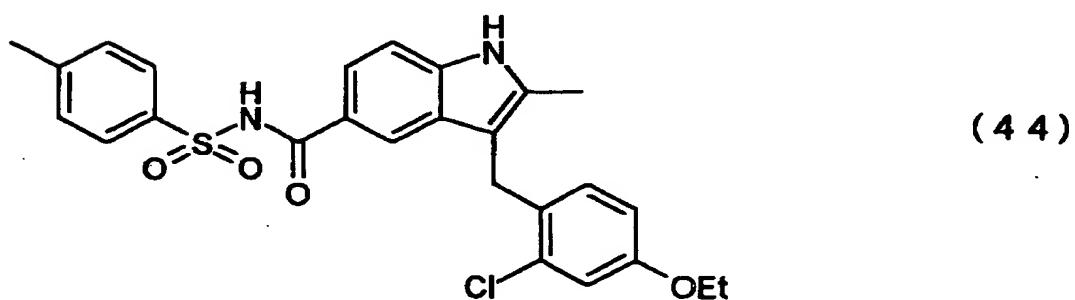
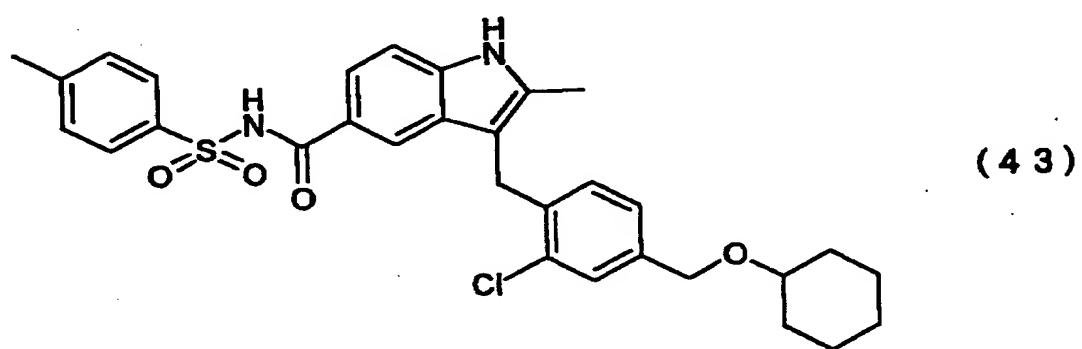
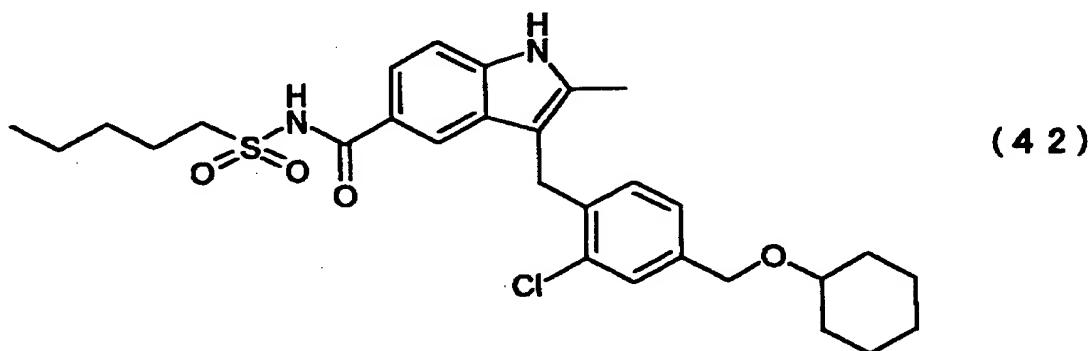


(38)

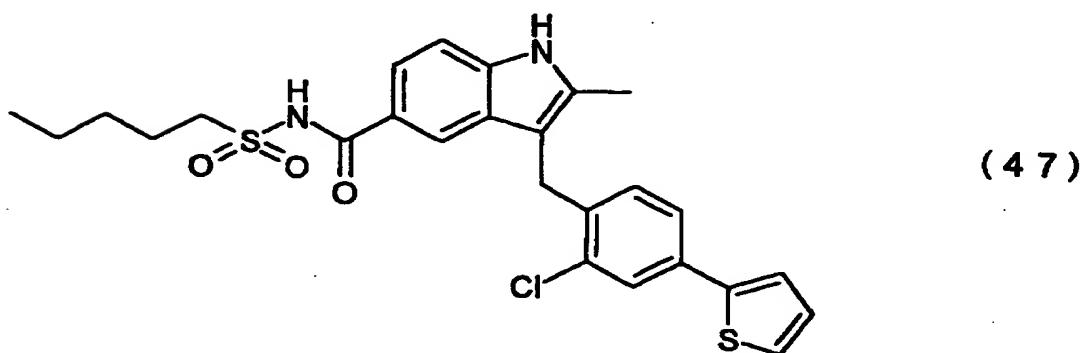
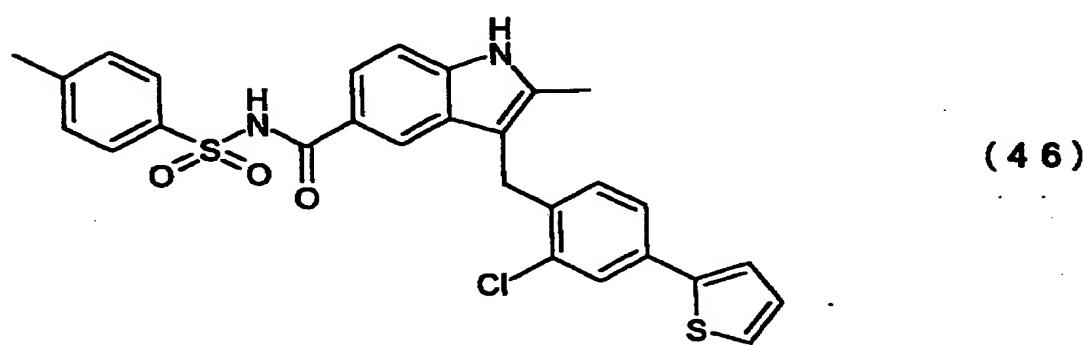
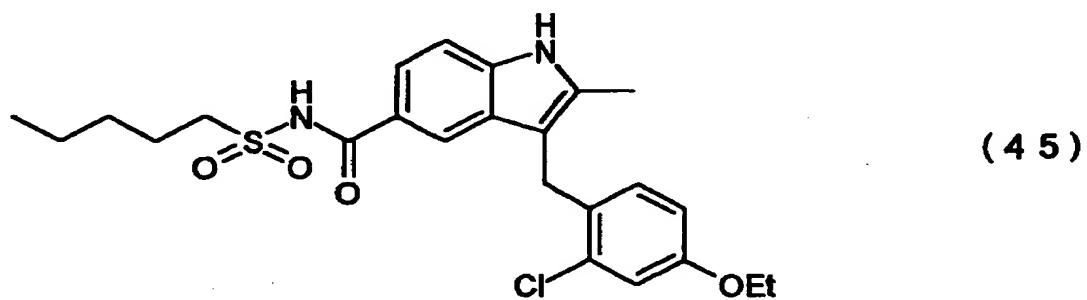
【図11】



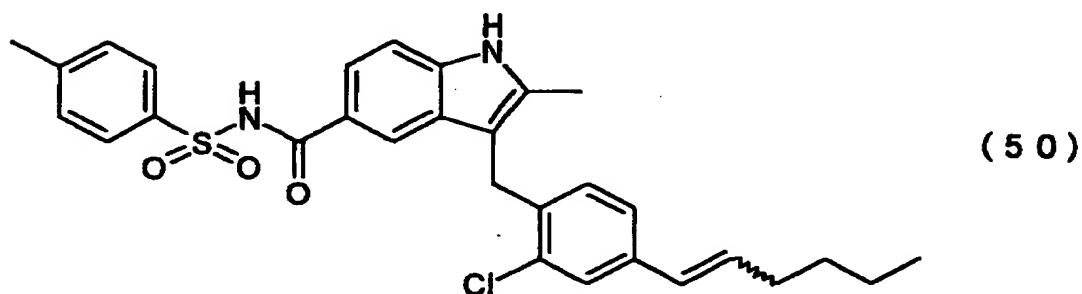
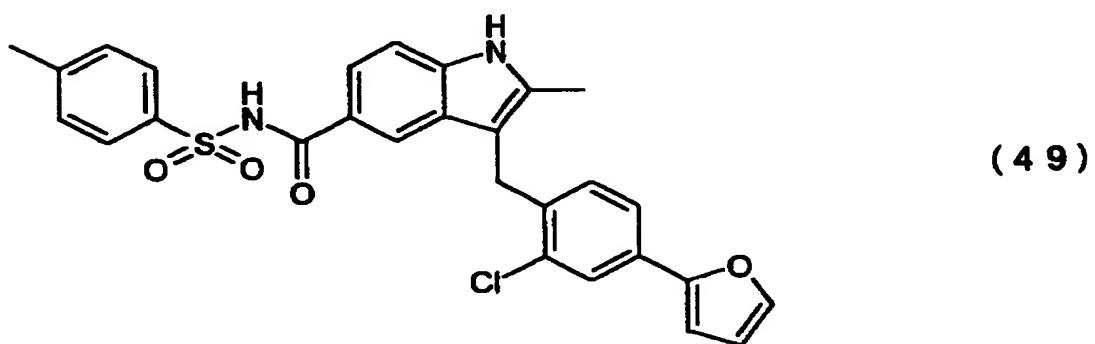
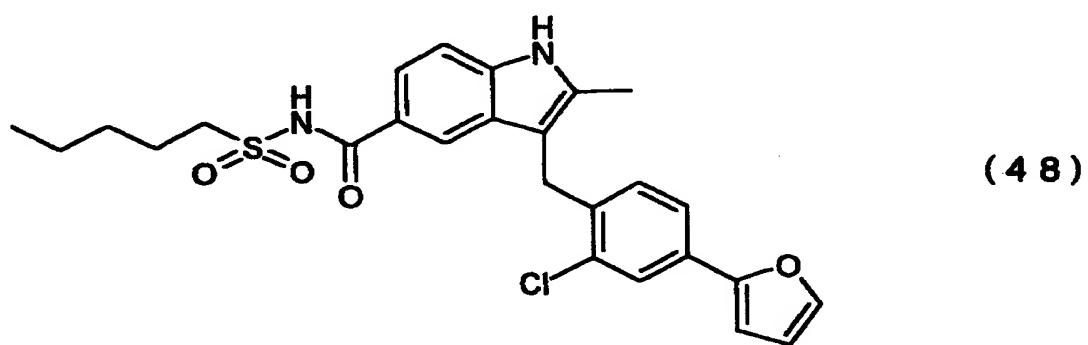
【図12】



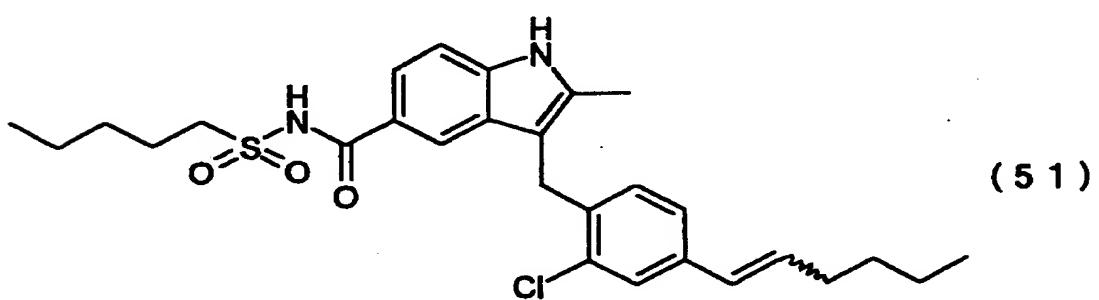
【図13】



【図14】



【図15】



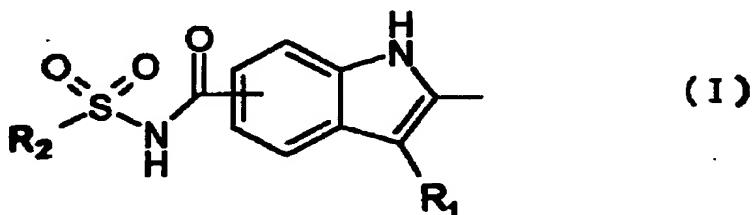
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 新規なインドール誘導体又はその塩を提供する。

【解決手段】

【化1】



(式中、R₁はアリール低級アルキル基であり、該アリール基は少なくとも1種の、ハロゲン原子、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキルオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキニル基、アリールオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルオキシ基、またはアルケニル基、で置換されていてもよい、R₂は、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、またはアリール基で置換されていてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、または複素環基を意味する。)で示されるインドール誘導体又はその塩であって、医薬として有用である。

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000005245

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

【氏名又は名称】 藤沢薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100102978

【住所又は居所】 茨城県土浦市卸町1-1-1 関鉄つくばビル6階
清水国際特許事務所

【氏名又は名称】 清水 初志

【選任した代理人】

【識別番号】 100108774

【住所又は居所】 茨城県土浦市卸町1-1-1 関鉄つくばビル6階
清水国際特許事務所

【氏名又は名称】 橋本 一憲

出願人履歴情報

識別番号 [000005245]

1. 変更年月日 1990年 8月17日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

氏 名 藤沢薬品工業株式会社

